

**KELAINAN TIROID MASA BAYI:
Skrining hipotiroidisme neonatal, Hipotiroidisme kongenital dan Hipotiroidisme didapat**

Rudy-Susanto
Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Undip / RS dr. Kariadi
Semarang

PENDAHULUAN

Hormon tiroid sangat penting untuk metabolisme energi, nutrien dan ion organik, termogenesis serta merangsang pertumbuhan dan perkembangan berbagai jaringan, pada periode kritis juga untuk perkembangan susunan syaraf pusat dan tulang [1, 2]. Hormon ini mempengaruhi beberapa fungsi jaringan dan sel melalui berbagai pola aktivasi genomik dan sintesis protein serta reseptor, yang mempunyai arti penting untuk berbagai aktivitas. Hormon tiroid berpotensi dengan katekolamin (efek yang menonjol adalah hipertiroidisme), dan berefek pada pertumbuhan somatik dan tulang diperantarai oleh stimulasi sintesis dan kerja hormon pertumbuhan dan IGF [3]. Disfungsi tiroid pada masa bayi dan anak dapat berakibat kelainan metabolik yang ditemukan pada masa dewasa, berpengaruh pada pertumbuhan dan perkembangan, karena maturasi jaringan dan organ atau jaringan spesifik yang merupakan pengatur perkembangan bergantung pada efek hormon tiroid, sehingga konsekuensi klinik disfungsi tiroid tergantung pada usia mulai timbulnya pada masa bayi atau anak [1, 4]. Apabila hipotiroidisme pada janin atau bayi baru lahir tidak diobati, dapat menyebabkan kelainan intelektual dan atau fungsi neurologik yang menetap, ini menunjukkan betapa pentingnya peran hormon tiroid dalam kehidupan pada perkembangan otak saat tersebut. Setelah usia 3 tahun, sebagian besar perkembangan otak yang tergantung hormon tiroid sudah lengkap, hipotiroidisme pada saat ini mengakibatkan pertumbuhan lambat dan kelambatan maturasi tulang, biasanya tidak menetap dan tidak berpengaruh menetap pada perkembangan kognitif dan neurologik [4], sehingga perlu dilakukan skrining untuk deteksi dan terapi dini. Untuk dapat menginterpretasi hasil skrining, mengelola kelainan tiroid pada bayi dan anak dengan baik diperlukan pengetahuan tentang ontogeni kelenjar tiroid dan karakteristik fungsi tiroid pada masa bayi dan anak.

PERKEMBANGAN FUNGSI TIROID

Pada mamalia, kelenjar tiroid terletak pada regio leher. Pada embrio manusia, kelenjar tiroid merupakan kelenjar yang pertama kali berkembang. Kelenjar tiroid memproduksi hormon tiroid dan kalsitonin, diproduksi dari dua tipe sel, yaitu: sel folikel tiroid dan parafolikuler atau sel C. Pada umur kehamilan dua minggu, mulai tampak ekspresi gen Tg, TPO, dan reseptor TSH (TSHr), *sodium/iodide symporter (NIS)* terdeteksi pada hari ke 16 kehamilan, T4 terdeteksi pertama kali pada hari ke 16,5 kehamilan [5, 6]. Dalam perkembangannya kelenjar tiroid dipengaruhi terutama oleh faktor transkripsi atau gen PAX8, TTF1, TTF2, Pit 1, Prop 1 dan FOXE1, apabila terjadi mutasi pada gen tersebut, maka akan terjadi malformasi yang berhubungan dengan disgenesis tiroid [6, 7].

Selama kehidupan janin, kelenjar tiroid berkembang dan mulai berbentuk bilobus pada minggu ke 7 kehamilan, sel folikel tiroid dan koloid terbentuk pada minggu ke 10 kehamilan dan memproduksi tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3) yang disekresikan kedalam serum sejak usia kehamilan 12 minggu, kadarnya terus meningkat sampai aterm [8, 9]. Dalam tiga bulan pertama kehamilan, T4 ibu menembus plasenta dalam jumlah

terbatas, ini memegang peran penting dalam perkembangan sistem saraf pusat, sebagai contoh dapat dilihat terjadinya kerusakan neurologik pada janin akibat defisiensi Pit1 fetomaternal dan kekurangan yodium berat, kedua keadaan tersebut mengakibatkan hipotiroidisme berat pada ibu dan janin. Di daerah defisiensi yodium endemik, suplementasi yodium pada ibu sebelum kehamilan hingga akhir trimester kedua dapat melindungi otak janin dari efek kekurangan yodium, setelah trimester ketiga atau neonatal, suplementasi yodium tidak dapat memperbaiki kelainan neurologik. Pada trimester kedua, ibu mentransfer T4 ke janin, ini sangat penting untuk bayinya walaupun bayinya dengan kelainan tiroid primer [2], dan kadar dalam darah tali pusat hanya sekitar 40% kebutuhan normal janin [8]. Walaupun tiroid janin tidak dapat mensintesis T4 secara total, perkembangan neurologik dapat mendekati normal bila segera diberikan pengobatan. Pada pertengahan kehamilan, produksi hormon dari hipotalamus “thyrotrophin releasing hormone” (TRH), hipofisis yaitu “thyroid stimulating hormone” (TSH), dan produksi T4 kelenjar tiroid janin meningkat terus sampai kehamilan 36 bulan. Bahkan saat kelenjar tiroid janin berfungsi otonom, fungsi tiroid normal pada ibu masih penting untuk perkembangan neurologik normal. Telah diketahui, bahwa komponen genetik mempengaruhi kadar hormon tiroid dalam sirkulasi, tetapi varian gen yang sering terlibat tidak semuanya dapat diidentifikasi. Tiga enzim penting yang terlibat dalam proses deiodinasi untuk mempertahankan tetap dalam keadaan eutiroid baik dalam serum maupun pada tingkat jaringan lokal, adalah deiodinase tipe I (D1), D2 dan D3. Kerja enzim tersebut sangat penting untuk mempertahankan aktivitas hormon tiroid pada berbagai jaringan, berbagai keadaan penyakit, dan berbagai tingkat perkembangan anak [10]. Di jaringan perifer bioaktivitas hormon tiroid diatur oleh enzim deiodinase, T4 dikonversi pada cincin luar deiodinasi menjadi T3, yang memiliki potensi 3 – 4 kali T4. T4 dan T3 di inaktivasi oleh deiodinasi cincin dalam menjadi “reverse” T3 (rT3) dan 3,3 diiodotironin. Deiodinase tipe I (D1) mempunyai aktivitas deiodinase, baik pada cincin dalam maupun cincin luar yang terletak dalam hati, ginjal dan tiroid dan ini penting untuk produksi T3. Deiodinase tipe II (D2) hanya mengkatalisis deiodinasi cincin luar, ditemukan dalam otak, hipofisis dan jaringan lemak coklat. Deiodinase tipe III (D3) hanya mempunyai aktivitas pada cincin dalam, berada dalam otak, kulit dan usus. T3 dan T4 juga di inaktivasi menjadi “sulphat analogues” oleh sulphattransferase dalam hati janin. Sulfat iodotironin merupakan metabolit hormon tiroid yang terbanyak pada janin, konjugasi sulfat dari iodotironin ini mempercepat deiodinasi [10]. Didalam kelenjar tiroid, iodotirosin dehalogenase bekerja pada pelepasan mono dan diiodotirosin selama hidrolisis tiroglobulin untuk melepaskan yodida, yang kemudian akan masuk kembali dalam alur pembentukan hormon. Telah dilaporkan deiodinasi dari iodotirosin dominan dalam mikrosom diperantarai oleh NADPH. Akhir-akhir ini didapatkan dua cDNA yang dipublikasikan dalam GenBank sebagai iodotirosin dehalogenase 1 (DEHAL1) dan iodotirosin dehalogenasi 1B (DEHAL 1B). Ekspresi proteinnya pada pol apikal sel [11]. Bilamana terjadi defek kongenital atau mutasi pada gen ini, maka akan terjadi pelepasan yodium yang berlebihan melalui ginjal dalam bentuk MIT dan DIT, sehingga menyebabkan hipotiroidisme karena defisiensi yodium dengan goiter yang ukuran besarnya bervariasi [12-14]. Umumnya terjadi hipotiroidisme pada usia anak sehingga menyebabkan pengobatan terlambat dan tidak dapat di temukan pada saat skrining hipotiroidisme [13, 14].

Pada janin, kadar T3 rendah dan meningkat hanya pada akhir kehamilan. Sebaliknya, kadar rT3 tinggi, hanya mengalami penurunan pada akhir kehamilan dan periode neonatal, sehingga termogenesis endogen minimal dan anabolisme meningkat. Tingginya aktivitas D3 dalam plasenta (mengkonversi sebagian besar T4 dan T3 menjadi rT3 dan 3,3 diiodotironin selama transfer plasenta), dan didalam hati janin pada bayi preterm menyumbang tingginya kadar rT3. D1 dan D2 ada pada trimester 3, meningkatnya aktivitas D1 ditunjukkan dengan meningkatnya kadar T3 mulai kehamilan 30 minggu. Jaringan janin bergantung pada T3 (terutama otak) yang mengandalkan konversi T4 lokal menjadi T3 melalui D2 [3]. Setelah lahir, pada bayi aterm sehat kadar TSH serum meningkat secara tiba-tiba menjadi 60 – 80 mU/L dalam 30 – 60 menit setelah lahir. Kadar serum TSH kemudian menurun secara cepat menjadi kira-kira 20 mU/L pada hari pertama setelah lahir, dan terus menurun sampai 6 – 10 mU/L pada usia satu minggu. Kenaikan kadar TSH yang mendadak tersebut merangsang sekresi T4, dan puncak kadar T4 10 - 22 mcg/dL (128.7 - 283.2 nmol/L) terjadi pada 24 – 36 jam setelah lahir. Secara simultan kadar T3 juga meningkat sampai 250 ng/dL (3.9 nmol/L), demikian juga terjadi konversi T4 menjadi T3 di perifer. Kemudian terjadi penurunan secara bertahap dalam 4 minggu setelah lahir, kadar T4 menjadi 7 - 16 mcg/dL (90.1 - 205.9 nmol/L), T4 bebas 0.8 - 2.0 ng/dL (10.3 - 25.7 pmol/L), dan TSH 0.9 - 7.7 mU/L, kadar ini masih lebih tinggi dari kadar pada dewasa [8]. Pada bayi preterm (umur kehamilan 24 – 27 minggu), kenaikan kadar TSH dan T4 bebas lebih sedikit dibandingkan bayi aterm, karena imaturitas aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid. Pada bayi preterm kadar T4 darah talipusat pada saat lahir lebih rendah, karena imaturitas dan penyakit nontiroid pada saat tersebut, sehingga peningkatan kadar T4 postnatal yang seharusnya pada keadaan normal terjadi, menjadi terlambat kenaikannya [8]. Bila mekanisme ini tidak dipahami dengan baik, dapat menyebabkan kesalahan interpretasi pada hasil skrining hipotiroid pada bayi baru lahir.

FUNGSI TIROID PADA BAYI PRETERM

Pada bayi preterm dan janin yang umur kehamilannya sama, jasad tiroid imatur, produksi dan sekresi TRH kurang, respon kelenjar tiroid terhadap TSH imatur, kapasitas sel folikuler tiroid terhadap organifikasi yodium tidak efisien dan kapasitas untuk merubah T4 menjadi T3 aktif rendah. Sehingga bila bayi lahir preterm, kadar T4 lebih rendah dibanding bayi aterm, ini berhubungan dengan umur kehamilan dan berat badan lahir [15]. Kadar TSH dan T3 normal sampai rendah, kadar T4 bebas juga rendah, dan kadar tiroglobulin tinggi (menunjukkan peningkatan produksi kelenjar tiroid karena jeleknya prekursor yodinasi hormon tiroid). Respon TSH dan T4 terhadap TRH normal, menggambarkan imaturitas hipotalamus. Hipotiroidisme terjadi sekunder akibat berkurangnya kadar TBG. Dari data tersebut menunjukkan bahwa hipotiroidisme pada bayi prematur fisiologis.

Dalam keadaan normal bayi aterm pada saat lahir, karena suhu lingkungan sekitar rendah, terjadi kenaikan kadar TSH sekitar 80 mU/ml dalam waktu 30 menit. Keadaan ini merangsang kelenjar tiroid melepaskan T3 dan T4 dalam jumlah besar diatas kadar normal. Pada bayi aterm kadar T4 total dan T4 bebas menurun setelah 4 - 6 minggu, namun setelah 6 bulan kadarnya masih tetap lebih tinggi dibanding anak yang lebih besar dan dewasa. Kadar T3 secara bertahap mencapai kadar bayi normal antara 2-12 minggu.

Pada bayi preterm, kejadiannya sama, TSH, T4 dan T3 meningkat cepat, tetapi tidak terlalu tinggi. Pada bayi yang lahir dengan umur kehamilan lebih dari 30 minggu, kadar T4 dan T4 bebas setelah 6 - 8 minggu meningkat ke kadar yang sama dengan bayi yang lahir aterm [16, 17]. Namun pada bayi yang lahir kurang dari 30 minggu dan berat badan lahir sangat rendah (kurang dari 1500 gram), kenaikan kadar TSH dan T4 terbatas bahkan seringkali T4 turun dalam minggu pertama sampai kedua setelah lahir, seringkali terjadi hipotiroidisme [17, 18]. Walaupun insiden hipotiroidisme primer transien meningkat, namun sebagian besar hipotiroidisme dengan kadar TSH normal [19]. Derajat beratnya penyakit pada bayi juga dapat di refleksikan pada kadar T4, pada bayi yang memakai ventilator karena sindrom distress respirasi, didapatkan kadar T4 rendah, menyokong kearah penyakit non tiroid (sick euthyroid syndrome), mungkin ini merupakan respon adaptasi terhadap penyakit yang menyebabkan laju metabolisme menurun [20].

Alasan terjadinya hipotiroidisme ini multifaktor, termasuk hilangnya kontribusi T4 dari ibu, imaturitas jaras hipotalamus-hipofisis, respon kelenjar tiroid terhadap TSH kurang, dan imaturitas deiodinasi jaringan perifer. Keseimbangan yodium negatif pada minggu pertama setelah lahir pada bayi berat badan lahir sangat rendah, menyokong bahwa tiroid tidak sanggup untuk memperbesar "uptake" yodium dan meningkatnya sekresi T4 [21]. Selanjutnya perubahan ini terpengaruh oleh defisiensi yodium pada yang tinggal di daerah defisiensi yodium, dan penggunaan yodium yang terdapat dalam kandungan antiseptik, obat-obatan dan bahan kontras [22]. Kadar T3 yang relatif rendah tidak meningkat dengan pemberian T4, mungkin karena rendahnya kadar D1 didalam hepar, sebagian besar T3 dalam sirkulasi berasal dari produksi tiroid [23].

Pada bayi preterm, sebagian besar laporan menghubungkan antara hipotiroidisme dan hasil keluaran yang merugikan. Hipotiroidisme berat yang didapatkan dari hasil pemeriksaan tetes darah pada program skrining bayi baru lahir yang menggunakan pemeriksaan awal T4, dihubungkan dengan meningkatnya mortalitas dan morbiditas perinatal, antara lain kebutuhan oksigen, penggunaan ventilator mekanik dan lama perawatan di rumah sakit, meningkatnya insiden perdarahan intraventrikuler dan tingginya risiko echolusensi substansia alba pada pemeriksaan USG [24, 25]. Pada mereka yang hidup, dilaporkan risiko problem perkembangan syaraf meningkat, IQ berkurang, dan palsy serebral, walaupun faktor perancu yang potensial telah dikoreksi, antara lain umur kehamilan, pertumbuhan janin dan penyakit berat [26, 27].

Sehingga timbul pertanyaan, apakah pada bayi preterm harus diberikan suplementasi hormon tiroid. Sampai sekarang pada sebagian besar bayi prematur masih tidak jelas hubungan antara T3 rendah, T4 rendah dengan morbiditas dan mortalitas jangka pendek dan kecacatan jangka panjang yang disebabkan oleh atau refleksi dari beratnya penyakit saja. Hasil dari sejumlah penelitian yang memberikan suplementasi hormon tiroid untuk mengurangi problem ini, jumlah kasus pada tiap penelitian sangat kecil dan dosis yang digunakan berbeda serta hormon yang digunakan juga berbeda (T4 atau T3) sehingga tidak dapat dilakukan meta-analisis. Beberapa penelitian menyimpulkan, bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pemberian hormon tiroid dengan kematian, distress respirasi dan perkembangan psikomotor. Anjuran suplementasi T4, hanya diberikan pada bayi yang umur kehamilannya lebih dari 26 minggu, hal ini didukung oleh ACTOBAT (Australian Collaborative Trial of Antenatal thyrotropin releasing hormone). Pada ibu yang berisiko melahirkan bayi preterm dapat diberikan 200 ug TRH ditambah kortikosteroid, pemberian ini sangat efektif mengurangi distress respirasi, namun tetap

terjadi defisit perkembangan pada usia 12 bulan, khususnya kelambatan motorik, sosial dan sensorik [28].

SKRINING HIPOTIROIDISME KONGENITAL

Aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid pada janin mulai berfungsi pada pertengahan kehamilan dan mulai matur pada saat dilahirkan aterm. Bila terjadi hipotiroidisme pada janin, dapat terjadi efek yang tidak menguntungkan pada beberapa sistem organ, termasuk sistem syaraf pusat dan tulang. Namun demikian, sebagian besar bayi hipotiroidisme kongenital pada saat lahir tampak normal. Data terakhir mendukung bahwa hipotiroidisme pada janin diproteksi oleh adanya transfer hormon tiroid dari ibu melalui plasenta. Kadar serum tiroksin (T4) dalam darah talipusat janin atiroid kira-kira 1/3 kadar ibunya [29]. Pada penelitian hipotiroidisme dengan model binatang dapat ditunjukkan adanya kenaikan kadar iodotiroksin deiodinase otak, enzim ini mengkonversi T4 menjadi T3. Pada janin hipotiroid, kenaikan enzim yang bekerja pada T4 yang berasal dari ibu cukup untuk memproduksi kadar T3 di otak mendekati normal [30]. Sehingga deteksi dan terapi dini hipotiroidisme kongenital potensial dapat mengembalikan hipotiroid pada janin secara total pada hampir semua kasus, kecuali pada kasus yang sangat berat, misalnya pada bayi atiroitik yang lahir dari ibu dengan problem tiroid sehingga menyebabkan transfer hormon tiroid melalui plasenta tidak adekuat.

Sejak berkembangnya program skrining untuk hipotiroidisme kongenital di Quebec dan Pittsburgh pada tahun 1974 [29], skrining hipotiroidisme kongenital pada bayi baru lahir menjadi rutin dan sangat penting untuk semua negara yang sudah berkembang diseluruh dunia dan negara-negara sedang berkembang di Eropa Timur, Amerika Selatan, Asia dan Afrika. Di Amerika utara diperkirakan lebih dari 5 juta bayi baru lahir dilakukan skrining, kira-kira 1400 bayi hipotiroidisme kongenital terdeteksi setiap tahun. Program skrining disamping menguntungkan pasien dan keluarganya juga menghasilkan informasi baru tentang epidemiologi, patofisiologi, diagnosis dan pengobatan penyakit tiroid pada bayi dan anak. Dalam periode tersebut terjadi implementasi dan berkembangnya program skrining, termasuk pendekatan skrining yang optimal, pemantauan bayi dengan T4 rendah dan TSH normal yang didapatkan pada saat skrining, peran autoimunitas sebagai etiologi dari penyakit, dan pengobatan optimal yang diberikan sehingga anak dapat berkembang normal bila penyakitnya terdeteksi dini. Seperti diketahui hipotiroidisme kongenital dapat menyebabkan retardasi mental, kecuali apabila mendapatkan pengobatan sebelum usia dua minggu [31]. Karena sebagian besar hipotiroidime kongenital tidak dapat dideteksi secara klinis pada saat lahir, maka diperlukan program skrining.

Metoda skrining

Skrining hipotiroidisme kongenital dilakukan dengan mengambil tetesan darah bayi pada usia 1 – 4 hari, bila tidak ada hambatan sebaiknya tetes darah diambil pada hari ke 4 – 5 ditetaskan pada kertas filter kering, kemudian sampel dikirim ke laboratorium yang sudah ditentukan [32]. Ada 4 strategi skrining untuk mendeteksi hipotiroidisme kongenital, namun dokter harus hati-hati akan keunggulan dan keterbatasan setiap metoda.

- a. Pemeriksaan awal T4, diikuti dengan pemeriksaan TSH, bila kadar T4 rendah.

Sebagian besar program di Amerika Utara menggunakan pendekatan ini. Pertama diambil tetes darah dengan kertas filter untuk pemeriksaan kadar T4, diikuti dengan pemeriksaan TSH dengan kertas filter bila kadar T4 rendah [33]. Semua bayi dengan kadar T4 rendah, dan kadar TSH lebih dari 40 mU/L, harus dipertimbangkan sebagai hipotiroidisme kongenital dan harus segera dilakukan tes konfirmasi. Pemberian pengobatan tidak usah menunggu hasil tes konfirmasi. Bila kadar TSH meningkat namun kurang dari 40 mU/L, harus dilakukan pemeriksaan ulang dengan sampel baru. Kira-kira 10% bayi hipotiroidisme kongenital, didapatkan kadar TSH antara 20 – 40 mU/L [31]. Dengan pendekatan ini dapat mendeteksi bayi dengan hipotiroidisme primer (T4 rendah atau normal rendah dan kadar TSH meningkat), prevalensi secara keseluruhan 1 dari 4000 bayi. Beberapa bukti mendukung hipotiroidisme kongenital lebih prevalen pada bayi “Hispanic” dan Amerika asli, prevalensinya rendah pada bayi kulit hitam. Dengan melihat kadar T4, maka dapat mengidentifikasi bayi dengan defisiensi TBG atau hipotiroidisme hipotalamus-hipofisis (Kadar T4 rendah atau normal rendah dengan kadar TSH normal; prevalensinya berturut-turut 1/5000-10.000 dan 1/50.000 bayi). Bila didapatkan kadar T4 tinggi juga dapat mengidentifikasi bayi dengan hipertiroksiemia (1/20.000 – 1/40.000 bayi baru lahir). Untuk memastikan identifikasi bayi dengan hipotiroidisme kongenital didapatkan kadar T4 normal rendah dan kadar TSH tinggi. “Recall rate” dengan program ini 0,05% sama dengan skrining dengan pemeriksaan TSH saja.

b. Pemeriksaan awal TSH, diikuti dengan pemeriksaan T4 bilamana kadar TSH tinggi.

Sebagian besar program di Eropa dan Jepang menggunakan metoda ini. Pertama-tama diperiksa TSH, bilamana didapatkan kadar TSH tinggi maka diperiksa kadar T4 [33]. Dengan pendekatan ini, bayi dengan defisiensi TBG, hipotiroidisme hipotalamus-hipofisis dan hipotiroksinemia dengan kelambatan kenaikan TSH tidak dapat terdeteksi. Pada penelitian sebelumnya di Quebec yang membandingkan pemeriksaan T4 dan TSH bersama-sama, dari 93.000 bayi yang di skrining dengan pemeriksaan TSH, dua kasus hipotiroidisme kongenital yang didiagnosis salah dapat dideteksi dengan pemeriksaan pertama dengan T4 [34]. “Recall rate” dengan pendekatan ini kira-kira 0,05%. Dengan teknik pemeriksaan TSH terbaru dengan “enzymelink immunoassay”, “chemiluminescent assay”, dan “fluoroimmunoassay”, pemeriksaan ini lebih canggih dibanding dengan pemeriksaan yang tidak menggunakan label radioaktif dan sensitifitasnya lebih bagus dan dapat membedakan kadar TSH normal dan abnormal dengan baik. Sehingga banyak program skrining yang menggunakan pendekatan pertama mempertimbangkan untuk berganti dengan pemeriksaan TSH. Namun demikian, dengan kecenderungan memulangkan bayi dan ibu seawal mungkin, maka perubahan pendekatan ini juga merupakan problem. Akhir-akhir ini lebih dari 25% ibu dan bayinya dipulangkan dari rumah sakit pada 24 jam pertama dan 40% pada 24 jam kedua kelahirannya, sehingga pengambilan spesimen dilakukan sebelum usia bayi 48 jam, pada saat ini kadar TSH normal lebih dari 20 mU/L. Dengan demikian menyebabkan “recall rate” tinggi pada kelompok ini. Pengalaman menggunakan pemeriksaan TSH dengan teknik pemeriksaan terbaru pada bayi yang dipulangkan awal dari rumah sakit, diperlukan untuk mengurangi “recall rate” tetapi mungkin pada beberapa kasus dapat terjadi negatif palsu.

c. Kombinasi pemeriksaan T4 dan TSH.

Dalam beberapa tahun kedepan, metoda pemeriksaan T4 dan TSH secara simultan dapat dilakukan. Metoda ini merupakan program skrining yang paling ideal. Dengan metoda ini diagnosis dapat cepat dibuat dalam waktu 48 jam tanpa kelambatan pengobatan [35].

d. Kombinasi T4-TSH-TBG

Kempers, dkk (2006) dalam penelitiannya antara 1 April 2002 sampai 31 Mei 2004 yang melibatkan 430.764 bayi dilakukan skrining menggunakan metoda T4-TSH-TBG, menyimpulkan bahwa dengan metoda ini sangat efisien untuk mendeteksi hipotiroidisme kongenital dengan berbagai etiologi baik primer maupun sentral dan berbagai derajat beratnya penyakit, walaupun masih ada yang lolos dari skrining dalam persentase yang sangat kecil. Positif palsu didapatkan pada penyakit berat dan defisiensi TBG [36, 37]. Dengan tambahan pemeriksaan TBG, tidak banyak meningkatkan biaya skrining [37].

Namun demikian, dokter harus waspada akan keterbatasan masing-masing metoda skrining, walaupun tidak ada kesalahan teknik dan kesalahan manusia, penelitian sebelumnya mendapatkan kira-kira 5 – 10 % bayi hipotiroidisme kongenital didapatkan kadar hormon yang normal [38].

Hasil skrining dan tindak lanjut

Setelah ada hasil pemeriksaan dari otoritas atau lembaga laboratorium yang melakukan tes, mereka bertanggung jawab mengirimkan kembali hasil tes skrining pada dokter atau rumah sakit yang melakukan skrining. Dianjurkan hasil tes skrining dimasukkan ke dalam catatan medik pasien. Bila ditemukan hasil penyaringan abnormal, dokter penanggung jawab harus segera diberitahu agar dapat melakukan tindak lanjut. Jika dokter yang merawat tidak ada atau tidak dapat menemukan bayi tersebut, maka harus segera memberitahu pada laboratorium skrining. Dalam keadaan seperti ini, dinas kesehatan setempat seringkali dapat membantu menemukan alamat bayi tersebut untuk memastikan bahwa mereka tidak hilang untuk dilakukan tindak lanjut. Setelah ada hasil maka diterapkan algoritma sesuai dengan yang dianjurkan oleh AAP (lihat gambar 1) [31].

a. Kadar T4 normal.

Rentang normal kadar T4 dan nilai batas persentil kadar T4 untuk dilakukan pemeriksaan TSH, biasanya ditetapkan oleh masing-masing program skrining. Sebagian besar memilih menggunakan persentil ke-10 sebagai nilai batas untuk pemeriksaan kadar TSH, dan sebagian besar program tidak melaporkan bila kadar T4 rendah dan TSH normal. Seperti dijelaskan sebelumnya, dalam program skrining rutin yang spesimen kedua diperoleh saat bayi berusia antara 2 sampai 6 bulan, menunjukkan bahwa didapatkan sekitar 10% bayi hipotiroid walaupun pada skrining kadar T4 dalam kisaran normal, baik dengan kadar TSH tinggi atau yang awalnya rendah dan kenaikan kadar TSH terlambat; bayi ini tidak ditemukan pada skrining awal [39]. Hal ini masih tetap kontroversial apakah hasil T4 rendah, TSH normal hasilnya harus dilaporkan. Jelas, bahwa bayi hipotiroidisme kongenital mungkin tidak semuanya dapat ditemukan dengan program skrining. Sehingga harus dilakukan pemeriksaan ulang pada masa bayi bila terdapat kecurigaan klinis hipotiroid atau dishormonogenesis familial.

b. Kadar T4 rendah dan kadar TSH tinggi.

Semua bayi dengan kadar T4 rendah dan TSH lebih dari 40 mU/L, dipertimbangkan sebagai hipotiroidisme primer sampai dibuktikan sebaliknya. Bayi harus segera diperiksa secepatnya dan dikerjakan tes konfirmasi untuk menegakkan diagnosis. Pengobatan L-tiroksin harus diberikan sebelum didapatkan hasil tes konfirmasi. Pada kasus dengan kadar TSH hanya meningkat sedikit, antara 20 – 40 mU/L, spesimen harus diperiksa ulang [31]. Sebagian kecil bayi dengan hasil skrining abnormal merupakan hipotiroidisme transien yang dapat dilihat pada hasil konfirmasi laboratorium pada pemantauan selanjutnya. Hipotiroidisme transien seringkali akibat paparan obat antitiroid intrauterin (termasuk yodium), antibodi antitiroid ibu atau defisiensi yodium endemik. Hipotiroidisme transien jarang terjadi, di Amerika Utara diperkirakan 1 : 50.000, sebagian besar kasus akibat "thyrotropin receptor-blocking antibodies" yang melewati plasenta. Hipotiroidisme transien lebih sering terjadi di Eropa, yang diperkirakan 1 : 200 – 8000, mungkin akibat paparan yodium postnatal pada bayi yang lahir di Eropa yang daerah defisiensi yodiumnya sedikit. Hipotiroidisme transien idiopatik pada kasus-kasus yang berhubungan dengan paparan yodium postnatal, pada bayi prematur 30 kali lebih banyak. Karena hipotiroidisme transien tidak ditemukan pada semua bayi, maka pengobatan awal diberikan sama dengan bayi hipotiroidisme kongenital menetap. Sehingga sangat penting untuk menentukan apakah pengobatan hanya diberikan sementara waktu atau harus diberikan selama hidup, karena pada hipotiroidisme transien biasanya kadar T4 dan TSH kembali normal antara 1 – 3 minggu sesudah lahir tanpa pengobatan. Namun untuk bayi yang sangat kecil (extreme preterm infant) dianjurkan untuk diberikan terapi substitusi, namun harus dipantau kadar T3 dan TSHnya untuk menghindari tersupresinya jaras hipotalamus-hipofisis-tiroid karena kelebihan pemberian T4 [40].

c. Kadar T4 rendah dan kadar TSH normal.

Bayi dengan kadar T4 rendah (2 SD dibawah mean untuk rentang normal, biasanya kurang dari 10 pg/dL), tetapi kadar TSH normal, jarang menderita insufisiensi tiroid. Kasus seperti ini dapat terjadi pada 3 – 5 % bayi baru lahir, hal ini akibat imaturitas hipotalamus (khususnya pada bayi prematur). Keadaan ini juga dapat sebagai akibat dari gangguan "protein binding" seperti pada defisiensi TBG (1 : 5000) dan hipotiroidisme hipotalamus-hipofisis (1 : 25.000 – 50.000) [41], atau pada hipotiroidisme primer pada bayi dengan kelambatan kenaikan kadar TSH (1 : 100.000). Bayi baru lahir atau bayi sakit didapatkan nilai laboratorium yang tidak menentu.

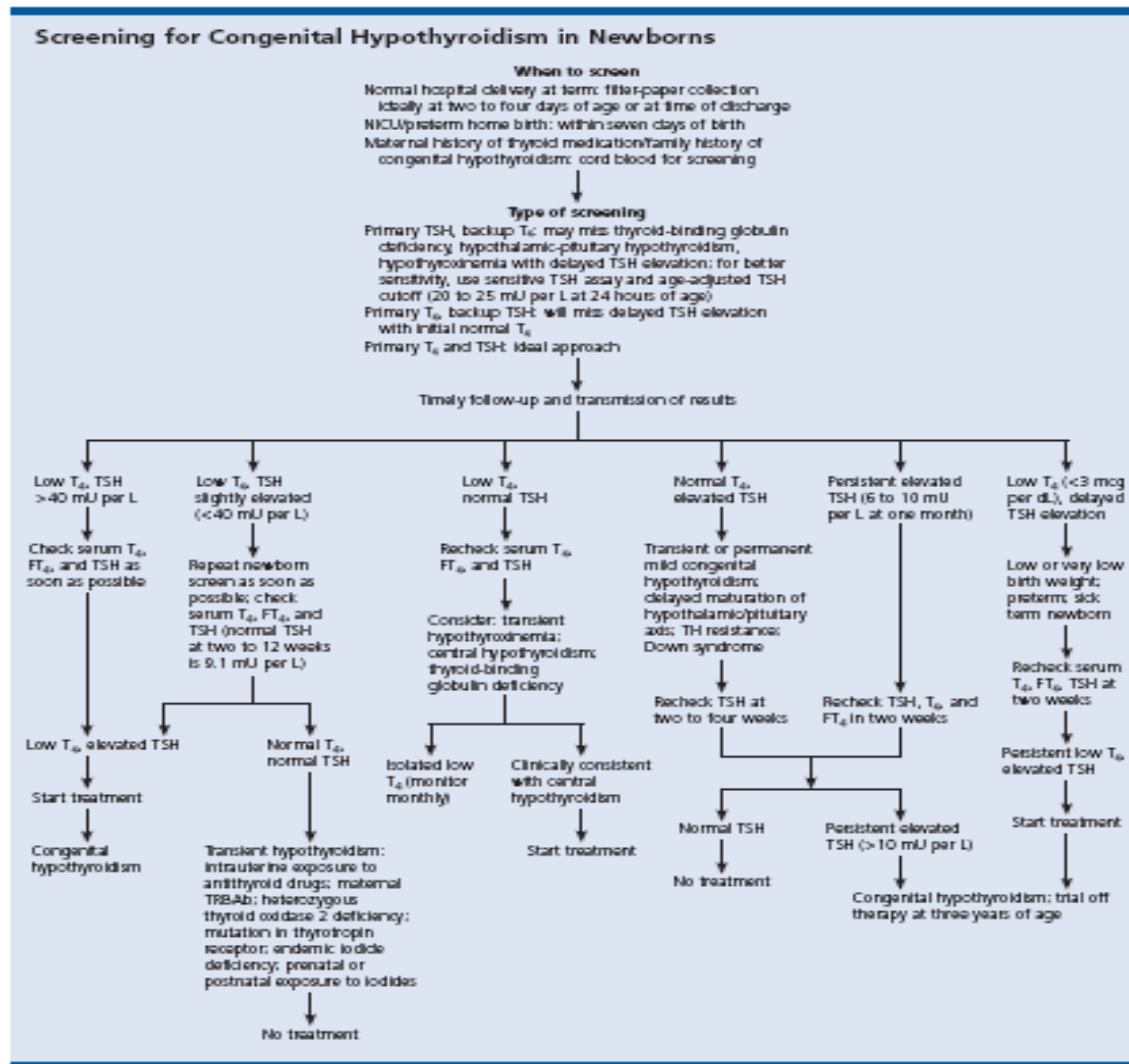
Apabila dalam program skrining didapatkan hasil T4 rendah dan TSH normal, masih belum jelas konsensus untuk tindak lanjutnya. Beberapa program 1). tidak mengambil tindakan apa-apa, 2). memantau dengan kertas saring untuk skrining tes sampai kadar T4 menjadi normal, 3). mengulang pemeriksaan kadar T4 dan TSH, kadang disertai dengan pemeriksaan kadar TBG, T3 resin uptake, T4 bebas atau hanya TBG saja. Umumnya sebagian besar bayi dengan T4 rendah dan TSH normal, pada pemeriksaan selanjutnya hasilnya normal. Bila hal ini merisaukan keluarganya, umumnya program memilih pemeriksaan laboratorium yang lebih menguntungkan untuk mendeteksi defisiensi TBG atau pada kasus yang jarang hipotiroidisme hipofisis atau kelambatan kenaikan TSH, dan tentu saja ini mengakibatkan meningkatnya biaya program skrining. Namun pada akhirnya penentuan pemeriksaan selanjutnya tergantung pada pertimbangan dokter yang

merawat. Pengobatan bayi ini (kecuali pada hipotiroidisme hipofisis atau kelambatan kenaikan TSH), jarang diberikan tiroksin, dan bila diberikan lebih banyak kerugiannya daripada keuntungannya [42].

d. T4 rendah dan TSH kenaikannya terlambat.

Saat ini sudah banyak bukti bahwa bayi dengan hipotiroidisme kongenital dapat dilahirkan dengan kadar T4 rendah dan kadar TSH dalam rentang normal (1 : 100.000 bayi baru lahir). Kadar serum TSH pada bayi ini meningkat dalam minggu pertama kehidupan menuju ke kadar yang khas untuk hipotiroidisme primer. Hal ini tidak jelas, apakah bayi dengan kelambatan kenaikan kadar TSH menderita kelainan pada mekanisme umpan balik hipofisis-tiroid, atau merupakan petanda awal bentuk hipotiroidisme didapat. Hal ini sangat penting, sehingga bayi dengan kadar T4 yang jelas rendah (misalnya kurang dari 3 pg/dL atau 39 nmol/L) atau bayi dengan tanda-tanda yang menyokong hipotiroidisme, skrining harus diulang, karena ini merupakan petunjuk mungkin adanya kesalahan dalam skrining pertama, dan harus diulang pada usia 2 – 6 minggu [39]. Walaupun perbaikan deteksi bermakna (kira-kira 1 : 30.000) dengan pemeriksaan rutin dan spesimen kedua pada usia 2 – 6 minggu, sebagian besar program tidak menetapkan pemeriksaan rutin skrining kedua, karena: 1). meningkatkan biaya skrining, 2). hasil kasusnya relatif rendah, 3). perpindahan dan berkurangnya personil kunci, 4). tidak dapat mengimplementasikan program baru, dan 5). prognosis yang meragukan dari kelompok tersebut.

Alogaritma hasil skrining



Gambar 1. Algoritma skrining hipotiroidisme kongenital dan pengelolaan pada bayi (TSH = thyroid-stimulating hormone; T_4 = thyroxine; FT $_4$ = free thyroxine; TH = thyroid hormone; TRBAbs = thyrotropin receptor-blocking antibody). Dikutip dari [31]

HIPOTIROIDISME KONGENITAL

Hipotiroidisme pada anak dapat diklasifikasikan menjadi primer dan sekunder, atau kongenital dan didapat, serta menetap atau transien [1]. Hipotiroidisme kongenital merupakan penyebab retardasi mental tersering yang dapat diobati [4, 8, 38], disebabkan karena tidak adekuatnya produksi hormon tiroid pada bayi baru lahir [8, 43]. Hal ini terjadi karena defek anatomik kelenjar tiroid, "inborn error" metabolisme tiroid, atau defisiensi yodium. Diseluruh dunia, penyebab terbanyak hipotiroidisme kongenital adalah defisiensi yodium, yang merupakan problem besar dan selalu ada yang melibatkan satu milyar penduduk dunia, sehingga eradikasinya memerlukan upaya internasional. Pada daerah dengan defisiensi yodium sangat berat, hipotiroidisme kongenital endemik (kretin endemik) secara klinis khas ditandai dengan retardasi mental, perawakan pendek, bisu tuli dan kelainan neurologik spesifik [4, 43]. Hipotiroidisme sporadik yang sebelumnya diberi istilah kretin sporadik, terjadi didaerah non endemik, penyebabnya adalah tidak ada atau tidak berfungsinya kelenjar tiroid, 80% disebabkan oleh agenesis atau disgenesis tiroid [33, 43]. Sehingga dengan diagnosis dan pengobatan dini terjadi perbaikan yang bermakna, walaupun pada beberapa kasus tetap terjadi kecacatan, namun morbiditas hipotidoidisme kongenital dapat dikurangi sampai minimum, sehingga harus dilakukan skrining pada bayi baru lahir.

PENYEBAB

I. Hipotiroidisme kongenital menetap

a. Disgenesis tiroid.

Merupakan penyebab terbanyak hipotiroidisme kongenital non endemik, kira-kira 85-90% kasus hipotiroidisme kongenital [4, 5, 8, 9, 33, 44, 45]. Disgenesis tiroid sebagai akibat dari tidak adanya jaringan tiroid total (agenesis), atau parsial (hipoplasia) yang dapat terjadi akibat gagalnya penurunan kelenjar tiroid ke leher (ektopik). Disini dapat terjadi agenesis unilateral atau hipoplasia, tetapi biasanya tidak mengganggu fungsi tiroid pada periode bayi baru lahir. Angka kejadian pada wanita dua kali lebih banyak dibanding laki-laki. Disgenesis tiroid di Amerika jarang didapatkan pada orang Afrika-Amerika (1:32.000), lebih sering pada "hispanic" (1:2000). Insiden sedikit lebih tinggi di Eropa Barat (1:3300), Jepang (1:5.700) dan Amerika utara (1:4.500), perbedaan ini semakin menyempit karena adanya perubahan protokol skrining [4]. Faktor genetik dan lingkungan mungkin berperan pada etiologi disgenesis tiroid, namun demikian sebagian besar pasien penyebabnya tetap belum diketahui. Deladoy (2007) dalam penelitiannya pada pasien disgenesis tiroid selama 16 tahun di Quebec, tidak mendapatkan faktor lingkungan berperan secara bermakna sebagai penyebab disgenesis tiroid [46]. Defek genetik pada gen yang mempengaruhi pengaturan aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid atau sintesis hormon tiroid, diperkirakan didapatkan pada 10 – 20 % pasien hipotiroidisme kongenital sporadik [44]. Hipoplasia kelenjar tiroid berhubungan dengan beberapa defek genetik, termasuk mutasi TSH β subunit, reseptor TSH dan $G_s\alpha$ subunit, dan yang terakhir ditemukan adalah mutasi pasangan "domain transcription" faktor PAX8. Dalam perkembangan normal, PAX8 berperan pada TPO dan ekspresi gen [44]. Pada 2 % kasus didapatkan hubungan familial, gender dan etnik yang berbeda, seperti yang terjadi pada sindrom Down, jadi pada beberapa kasus menyokong adanya peran faktor genetik [4]. Faktor transkripsi TTF1, TTF2 dan PAX-8 merupakan gen penyebab disgenesis tiroid, yang berperan penting pada organogenesis kelenjar tiroid dan "thyroid gene expression",

sampai saat ini kelainan pada gen tersebut hanya didapatkan pada sebagian kecil pasien disgenesis tiroid yang tidak ada hubungannya dengan problem lain [47, 48]. Mutasi TITF1 (NKX-2-1 atau faktor transkripsi tiroid-1), Forkhead box E1 (FOXE1; TTF-2), PAX8, dan TSHR telah dibuktikan sebagai penyebab disgenesis tiroid pada model percobaan binatang, pada manusia hanya didapatkan dalam persentase kecil. Gen yang mengkode NKX2-5 (CSX atau NKX2.5), berperan sangat penting pada morfogenesis jantung. Dentice M (2006) dalam penelitiannya mendapatkan bahwa faktor transkripsi NKX2-5 ternyata juga berperan penting pada organogenesis kelenjar tiroid, sehingga bila terjadi mutasi maka akan menyebabkan disgenesis tiroid [49].

b. "Inborn errors of thyroid hormonogenesis".

Kurangnya sintesis T4 karena "inborn errors of thyroid hormonogenesis", merupakan kelainan terbanyak hipotiroidisme kongenital karena kelainan genetik [8], didapatkan pada 10 – 15% kasus hipotiroidisme kongenital [5, 45]. Defek yang didapatkan adalah: 1). Kegagalan mengkonsentrasikan yodium 2). Defek organifikasi yodium karena kelainan enzim TPO atau pada H₂O₂ generating system 3). Defek pada sintesis atau transport tiroglobulin 4). Kelainan aktivitas iodotirosin deiodinase [8]. Kelainan yang berhubungan dengan defek organifikasi parsial dan tuli sensorineural disebut sindrom Pendred. Semua kelainan pada kelompok ini, letak kelenjar tiroid normal namun ukuran kelenjar tiroid dapat normal atau membesar [4]. Pada kelompok ini diturunkan secara autosomal resesif dengan mutasi gen tunggal, berdasarkan pemeriksaan molekuler pada kelainan ini sekarang sudah dapat diidentifikasi [50]. Kelainan ini termasuk mutasi gen NIS, TPO dan Tg. Sindrom Pendred, akibat dari defek pada gen pendrin (PDS) [51]. Borck G (2009), melakukan identifikasi pada 2 perempuan bersaudara dengan sindrom Pendred untuk mencari penyebab goiter dan ketulian, mendapatkan mutasi pada *SLC26A4* heterozygous, sedangkan resistensi terhadap hormon tiroid akibat dari mutasi de novo *THRB* heterosigot [52]. Palos F, dkk. (2008), meneliti pada 2 keluarga Galicia yang menderita sindrom Pendred, mendapatkan bahwa pada keluarga tersebut terjadi mutasi pada c.279delT, goiter terjadi karena mutasi pada c.578C→T dan c.279delT heterosigot, ketulian karena mutasi pada c.416-1G-A homosigot [53]. Mutasi *THOX2* sangat penting untuk pembentukan hidrogen peroksidase, pada banyak kasus didapatkan defek pada organifikasi [54]. Gen untuk enzim iodotirosin deiodinase sampai saat ini belum dapat dilakukan kloning.

c. Resisten TSH.

Sindrom resistensi hormon, bermanifestasi sangat luas, sebagai akibat dari berkurang atau tidak adanya respon "end-organ" terhadap hormon yang biologis aktif. Hal ini dapat disebabkan karena defek pada reseptor atau post reseptor [55]. TSH resisten adalah suatu keadaan kelenjar tiroid refrakter terhadap rangsang TSH. Hilangnya fungsi reseptor TSH, akibat mutasi reseptor TSH ditemukan defek molekuler pada sebagian besar keluarga kasus dengan resisten TSH. Resistensi TSH ditandai dengan kadar serum TSH tinggi, dan serum hormon tiroid normal atau menurun, disertai kelenjar tiroid normal atau hipoplastik. Tergantung pada derajat insensitifitas TSH, tampilan klinis sangat besar variasinya, dapat terjadi hipotiroidisme berat sampai hanya terjadi sedikit kenaikan TSH namun tidak didapatkan tanda-tanda hipotiroidisme [56]. Kelainan ini, pertama kali dideskripsikan oleh Abramowicz, dkk. (2006), mereka mendapatkan hipoplasia tiroid dan

uptake radioiodine tidak ada, dan pada skintigrafi didapatkan gambaran agenesis tiroid. Namun didapatkan jaringan tiroid, yang pada pemeriksaan terdeteksi tiroglobulin (Tg) [57]. Penurunan sintesis T4 akibat resistensi TSH, sangat jarang sebagai penyebab hipotiroidisme. Bayi dengan resisten TSH memiliki kelenjar tiroid normal atau hipoplastik, pada kasus yang sangat jarang tidak didapatkan kelenjar tiroid dan tidak terlihat pada pencitraan, dengan gambaran seperti agenesis kelenjar tiroid. Gen TSH hanya terdeteksi setelah kelenjar tiroid bermigrasi ke leher, hal inilah yang dapat menerangkan mengapa didapatkan hipoplasia atau aplasia, tidak mungkin terjadi kelenjar tiroid ektopik. Hal yang sama terlihat pada bervariasinya besar ukuran kelenjar tiroid, temuan klinis pada resisten TSH bervariasi dari hipotiroidisme kompensasi sampai hipotiroidisme yang nyata tergantung pada beratnya defek. Mutasi gen reseptor TSH yang relatif sering sebagai penyebab resisten TSH tidak diketahui. Pada penelitian, hanya didapatkan satu dari 100 pasien hipotiroidisme kongenital, hal ini menunjukkan bahwa kelainan pada gen ini bukan merupakan penyebab hipoplasia atau aplasia kelenjar tiroid [4]. Narumi S., dkk (2009) dalam penelitiannya pada 102 pasien hipotiroidisme kongenital menetap yang didapat dari 353.000 bayi yang di skrining pada bulan Oktober 1979 – Juni 2006, 79% didapatkan mutasi pada reseptor TSH khas (p.R450H), dan tiga mutasi yang tidak khas (p.G132R, p.A204V, dan p.D403N) [56].

d. Sintesis atau sekresi TSH berkurang.

Hipotiroidisme sentral, disebabkan karena kelainan pada hipofisis atau hipotalamus, pada bayi sangat jarang, dengan prevalensi antara 1 : 25.000 sampai 1 : 100.000 kelahiran. Walaupun jarang, hipotiroidisme sentral sangat penting karena sering berhubungan dengan defisiensi hormon hipofisis yang lain yang dapat menyebabkan kematian karena hipoglikemia [58]. Kurang dari 5 % kasus defisiensi TSH "isolated" atau dapat berhubungan dengan defisiensi hormon hipofisis yang lain. Hipotiroidisme kongenital akibat defisiensi TSH, hanya terdeteksi pada skrining bayi baru lahir yang program skriningnya menggunakan pemeriksaan awal T4. Pernah dilaporkan kasus familial defisiensi TSH dan TRH. Pernah juga dilaporkan kasus hipotiroidisme kongenital yang lolos dari tes skrining, karena resisten TRH akibat mutasi gen reseptor TRH. Pada pasien ini, diagnosis dicurigai karena tidak adanya respon peningkatan TSH dan prolaktin dengan pemberian TRH, walaupun pada pemeriksaan pencitraan didapatkan gambaran hipofisis normal. Defisiensi TSH yang berhubungan dengan defisiensi hormon hipofisis lain, mungkin berhubungan dengan kelainan garis tengah pada muka (abnormal midline facial) dan kelainan struktur otak, khususnya labio dan palatosisis serta tidak ada septum pelusidum dan atau korpus kalosum, harus dicurigai pada bayi laki-laki dengan mikropalus dan hipoglikemia yang berkepanjangan, sebaiknya dilakukan tes TRH [59]. Salah satu sindrom yang paling sering adalah septooptik displasia karena mutasi gen HESX-1 homeobox. Salah satu penyebab hipotiroidisme kongenital yang non dismorfik adalah kelenjar hipofisis posterior ektopik, yang defek molekulnya pada gen untuk faktor transkripsi LHX, POU1F1 atau PROP-1 [4].

e. Menurunnya transport T4 seluler.

Kelainan kongenital dari kerja hormon tiroid yang paling baru ditemukan adalah penurunan transport T4 kedalam sel target. Sindrom ini terjadi akibat mutasi pada gen monocarboxylate transporter 8 (MCT8), yang berlokasi pada kromosom Xq13.2,

merupakan fasilitator seluler aktif transport hormon tiroid kedalam sel. Ekspresi MCT8 pada jaringan khususnya otak, jantung, plasenta, paru, ginjal, otot skeletal dan hepar. Sehingga kelainan ini menyebabkan hipotiroidisme yang terbatas pada laki-laki, dengan kelainan neurologi berat antara lain kelambatan perkembangan menyeluruh, distonia, hipotonia sentral, quadriplegia spastik, "rotary nystagmus", gangguan pandangan mata dan pendengaran serta kadar T3 meningkat sangat tinggi. Pada perempuan heterozigot didapatkan kelainan bentuk tiroid ringan dan tidak ada defek neurologik [4, 60, 61]. Karena kadar hormon tiroid tinggi, produksinya dapat dikurangi dengan PTU, kadar T3 yang tinggi tersebut menyebabkan beberapa efek yang mengganggu pada jaringan adipose, hepar dan jantung. Pengobatan dicoba pada anak 16 tahun dengan kombinasi PTU dan L-Thyroxine dapat mengurangi keluhan umum, namun tidak memperbaiki retardasi psikomotornya [60].

f. Resistensi hormon tiroid.

Pertama kali ditemukan oleh Refetoff, dkk. Pada tahun 1967 [62], merupakan sindrom akibat dari tidak responsifnya jaringan target terhadap hormon tiroid. Ditandai dengan meningkatnya kadar FT4 dan FT3 dalam sirkulasi dengan kadar TSH sedikit meningkat atau normal. Tampilan klinis sangat heterogen, biasanya didapatkan goiter, gangguan belajar dapat disertai atau tidak dengan hiperaktif, kelambatan pertumbuhan, dan sinus takikardi. Biasanya baru terdiagnosis pada kehidupan lanjut, tetapi mungkin dapat teridentifikasi pada periode bayi bila program skrining dengan pemeriksaan TSH. Bayi yang terkena biasanya asimtomatik. Sebagian besar kasus akibat dari mutasi gen TRb dan mengikuti pola penurunan autosomal dominan. Insiden diperkirakan 1:50.000 bayi baru lahir [62, 63].

II. Hipotiroidisme kongenital transien

Frekuensi hipotiroidisme kongenital transien bervariasi sangat besar, tergantung pada bagaimana keadaan ini ditemukan, misal apakah hipotiroidisme transien pada semua bayi dengan hasil pemeriksaan skrining tunggal kadar TSH tinggi dimasukkan, atau hanya bayi yang hasil pemeriksaan kadar T4 rendah dan kadar TSH tinggi, dan dilakukan konfirmasi pemeriksaan serum yang didapatkan hilangnya keadaan ini dalam beberapa minggu dengan atau tanpa pengobatan. Di Amerika Utara, frekuensinya diperkirakan 10 % bayi hipotiroidisme kongenital pada skrining bayi baru lahir, atau 1 : 40.000 bayi baru lahir. Ternyata hipotiroidisme kongenital transien sebagian besar didapatkan pada bayi prematur, dan frekuensinya meningkat dengan semakin mudanya usia bayi [4]. Di Iran, Ordookhani A, dkk (2007) dalam penelitiannya pada skrining bayi baru lahir, mendapatkan 6 bayi dari 35.067 bayi yang diperiksa (1: 5845) dengan hipotiroidisme transien, antibodi antitiroglobulin positif pada 4 dari 6 pasien (66,7%) hipotiroidisme transien [64]. Penyebab hipotiroidisme transien dapat dilihat pada tabel 1. Tampaknya defisiensi yodium dan yodium yang berlebihan serta pemakaian obat-obatan merupakan penyebab tersering hipotiroidisme kongenital transien, pada beberapa kasus penyebabnya tidak diketahui. Kenaikan kadar TSH transien ini akibat respon kompensasi pada bayi yang baru sembuh dari sakit sering disebut "sick euthyroid syndrome" [4, 64].

Tabel 1. Diagnosis banding hipotiroidisme kongenital transien

Hipotiroidisme primer

- Defisiensi yodium atau yodium yang berlebihan saat prenatal atau postnatal
- Pemberian obat anti tiroid pada ibu
- Bloking antibodi reseptor TSH ibu

Hipotiroidisme sekunder atau tersier

- Ibu pada masa prenatal menderita hipertiroidisme
- Prematuritas (khususnya umur kehamilan kurang dari 27 minggu)

Obat-obatan

- Steroid
- Dopamin
- Lain-lain

Peningkatan TSH "isolated"

T4 rendah dengan TSH normal

- Prematuritas
- Bayi sakit
- Kurang gizi
- Sindrom T4 rendah

Dikutip dari: Brown RS, Huang S. (2007) [4]

a. Defisiensi yodium atau yodium yang berlebihan.

Hipotiroidisme transien karena defisiensi yodium sering didapatkan di daerah yang relatif defisiensi yodium, atau pemberian yodium yang berlebihan, lebih sering didapatkan di Eropa dibanding di Amerika Utara yang merupakan daerah berkecukupan yodium. Misalnya di Belgia didapatkan 20 % bayi prematur dengan hipotiroidisme transien, prevalensinya 8 kali dibandingkan di Amerika Utara [4]. Dengan pemberian kalium yodida berhasil mencegah kelainan ini. Karena bayi sangat peka terhadap efek yang merugikan akibat defisiensi yodium, maka skrining dengan pemeriksaan TSH serum dapat menggambarkan prevalensi defisiensi yodium dalam populasi, khususnya bayi prematur sangat berisiko, tidak hanya karena kurangnya simpanan yodium dalam kelenjar tiroid in utero, tetapi karena imaturitas kapasitas hormonogenesis tiroid, aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid, kemampuan mengkonversi T4 menjadi T3 yang merupakan metabolit aktif. Pada bayi prematur juga terjadi keseimbangan yodium negatif pada 1 – 2 minggu setelah lahir. Defisiensi yodium atau yodium yang berlebihan, pada janin maupun pada bayi baru lahir sangat peka pengaruhnya terhadap tiroid, sehingga harus dihindarkan penggunaan yodium pada ibu selama kehamilan atau penggunaan langsung pada bayi karena bayi tidak dapat menurunkan "uptake" yodium tiroid dalam merespon kelebihan yodium sebelum usia kehamilan 36 minggu. Faktor lain, yaitu absorpsi yodium melalui kulit, dan menurunnya "clearance" ginjal terhadap yodium pada bayi prematur juga memegang peranan penting. Dilaporkan, sumber-sumber yodium termasuk obat-obatan (kalium yodida, amiodarone), bahan kontras radiologi (untuk pyelogram intravena, cholecystogram oral atau amniotografi), dan larutan antiseptik (yodium povidon) yang digunakan untuk pembersih kulit atau vagina, dapat berpengaruh [65].

b. Pengobatan ibu dengan obat antitiroid.

Hipotiroidisme transien dapat terjadi pada bayi yang ibunya diberikan obat antitiroid (PTU atau metimasol, atau karbimasol) untuk pengobatan penyakit Graves. Bayi sangat peka terhadap efek obat antitiroid walaupun dosis yang digunakan ibu sesuai dengan pedoman yang dianjurkan. Bayi dengan hipotiroidisme yang disebabkan oleh obat dari ibu, ditandai dengan pembesaran kelenjar tiroid. Bilamana kelenjar tiroid cukup besar dapat menyebabkan gangguan pernafasan, khususnya bila ibu diberikan dosis obat yang tinggi. Hipotiroidisme dan goiter akan sembuh secara spontan dengan hilangnya obat dari sirkulasi bayi. Pemberian pengobatan, biasanya tidak selalu diperlukan [66].

c. Antibodi reseptor tiotropin ibu.

Reseptor TSH (TSHR), merupakan pasangan protein-G, merupakan reseptor berbentuk seperti jangkar terhadap permukaan sel epitel tiroid (tirosid). Hormon TSH disintesis dari sel tiotrop hipofisis anterior kemudian berikatan dengan TSHR yang mengatur pertumbuhan dan perkembangan kelenjar tiroid untuk mensintesis dan melepaskan hormon tiroid. TSHR juga merupakan autoantigen mayor pada penyakit Graves yang targetnya adalah antigen spesifik sel T, autoantibodi ini kemudian merangsang kelenjar tiroid dan terjadi hipertiroidisme, atau dapat juga memblok TSH endogen sehingga terjadi hipotiroidisme [67]. Pada penyakit Graves antibodi yang memblok reseptor TSH ibu, berhubungan erat dengan antibodi yang merangsang reseptor (TSH receptor stimulating Abs), yang ditransmisikan ke janin dengan titer yang cukup untuk menyebabkan hipotiroidisme kongenital transien. Insiden kelainan ini di Amerika utara diperkirakan 1 : 180.000, sebanding dengan 20 % kasus hipotiroidisme transien [68]. Antibodi yang memblok reseptor TSH (TSH receptor blocking Abs) didapatkan pada sebagian besar ibu penyakit Graves atau tiroiditis limfositik kronik bentuk non goiter (miksedem primer) yang sebelumnya diobati. Kadang-kadang ibu tidak menyadari bahwa dirinya hipotiroid, sehingga diagnosis dibuat setelah ditemukan bayinya hipotiroidisme kongenital. Adanya antibodi yang memblok reseptor TSH, maka akan memblok TSH yang menginduksi pertumbuhan kelenjar tiroid, sehingga bayi tersebut tidak didapatkan goiter bilamana aktivitas antibodi yang membloking cukup poten, walaupun jarang dapat tidak ditemukan jaringan tiroid. Seringkali, bayi yang terkena dapat salah diagnosis dengan agenensis tiroid karena TSH yang merangsang "uptake" yodium radioaktif dihambat. Sebaliknya, pada pemeriksaan dengan skintigram didapatkan kelenjar tiroid pada tempat yang normal dan pada pemeriksaan USG biasanya terlihat kelenjar tiroid. Hipotiroidisme biasanya menghilang dalam 3 – 4 bulan setelah antibodi menghilang dari sirkulasi bayi. Bayi hipotiroid karena antibodi yang memblok reseptor TSH, sangat sulit dibedakan dengan bayi yang lahir dengan disgenesis tiroid, tetapi dapat dibedakan setelah beberapa waktu kemudian setelah lahir. Karena bayi dengan antibodi yang memblok reseptor TSH tidak memerlukan pengobatan selama hidup, angka kekambuhannya tinggi pada anak berikutnya karena antibodi tersebut cenderung menetap selama beberapa tahun didalam sirkulasi darah ibu. Tidak seperti pada disgenesis tiroid, yang apabila diobati secara dini dan diberikan dosis obat yang adekuat kognitifnya normal, tetapi pada bayi hipotiroid karena antibodi yang memblok reseptor TSH dapat terjadi kelainan intelektual yang menetap bila terjadi hipotiroidisme fetomaternal in utero [66].

Hipotiroidisme sekunder dan atau tersier transien.

Pada bayi yang lahir dari ibu dengan hipertiroidisme saat hamil terjadi penekanan aksis hipotalamus-hipofisis transien. Hipotiroidisme ini biasanya menghilang sendiri, namun pada beberapa kasus dapat menghilang sampai paling sedikit setahun, sehingga diperlukan pengobatan. Pada umumnya, kadar antibodi yang menstimulasi reseptor TSH pada populasi ini lebih rendah dari mereka yang terjadi hipertiroidisme neonatal transien [66]. Penyebab lain dari hipotiroidisme transien sekunder dan tersier, antara lain prematuritas (khususnya bayi yang berusia kehamilan kurang dari 27 minggu) dan obat-obatan yang digunakan di NICU, antara lain steroid dan dopamin) [69, 70].

Kelainan fungsi tiroid lain yang ditemukan pada saat skrining

a. Hipertirotropinemia "isolated".

Hipertirotropinemia "isolated", dapat ditemukan bila program skrining menggunakan metoda pemeriksaan TSH, kelainan ini terutama didapatkan pada bayi prematur. Pada kelompok bayi yang didiagnosis hipertirotropinemia dengan kadar TSH serum tinggi, yang kemudian diulang pada awal masa anak. Pada bayi tersebut didapatkan prevalensi tinggi kelainan morfologi tiroid, antibodi antitiroid dan mutasi gen tiroperoksidase dan reseptor TSH dibandingkan kontrol. Pada bayi yang sampelnya diambil antara hari pertama dan kedua karena dipulangkan awal dari rumah sakit, dapat disebabkan karena kedinginan sehingga terjadi kenaikan TSH yang sangat tinggi saat dilahirkan. Di Jepang pernah dilaporkan hipertirotropinemia tidak diketahui etiologinya, kemungkinan penyebabnya adalah imaturitas aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid [56].

b. Hipotiroidisme.

Hipotiroidisme dengan kadar TSH normal, sering terjadi pada bayi prematur, kira-kira pada 50% bayi prematur yang dilahirkan pada usia kehamilan kurang dari 30 minggu. Bila diperiksa maka kadar T4 bebas lebih sedikit terpengaruh dibandingkan T4 total. Disamping karena imaturitas aksis hipotalamus-hipofisis, bayi prematur sering kali didapatkan defisiensi TBG karena imaturitas fungsi hati dan kurang gizi, sehingga didapatkan sindrom "sick euthyroid". Kelainan TBG juga menyebabkan hipotiroidisme yang tidak ada hubungannya dengan hipertirotropinemia. Insiden defisiensi TBG 1 : 5000 sampai 1 : 12.000 [9].

c. Sindrom T3 rendah (Low T3 syndrome).

Kadar T3 pada bayi prematur lebih rendah dibanding bayi yang aterm karena imaturitas enzim iodotiron deiodinase tipe 1, dan seringkali bayi prematur status gizinya kurang dan menderita berbagai penyakit, antara lain sindrom distress respirasi, sehingga konversi T4 menjadi T3 kurang baik, biasanya kadarnya kembali normal dalam dua bulan [71].

MANIFESTASI KLINIS

Pada periode bayi, biasanya manifestasi klinis hipotiroidisme sangat sulit ditemukan, 95% bayi yang lahir dengan hipotiroidisme kongenital secara klinis tidak menunjukkan gejala [8], karena T4 dari ibu dapat melalui plasenta, sehingga walaupun bayi tidak dapat memproduksi T4 sama sekali, kadar dalam darahnya masih 25 - 50% kadar normal [8]. Gambaran klinis klasik (lidah besar, suara tangisan serak, wajah sembab, hernia umbilikal, hipotonia, kulit belang-belang "mottling", tangan dan kaki dingin, serta letargi) tidak jelas, semakin jelas dengan berjalannya waktu (lihat gambar 2) [8, 32, 72].

Gejala non spesifik yang menyokong diagnosis hipotiroidisme kongenital adalah umur kehamilan lebih dari 42 minggu, ikterus neonatorum yang lama, kesulitan minum, konstipasi, hipotermia, atau distres respirasi pada bayi dengan berat lahir lebih dari 2,500 kg. Sering didapatkan fontanela anterior melebar, fontanela posterior melebar lebih dari 0,5 cm, namun hal ini tidak spesifik. Secara umum tampaknya gejala klinis tergantung pada penyebab, berat serta lamanya hipotiroidisme. Bayi dengan hipotiroidisme fetomaternal inutero yang berat, cenderung timbul banyak gejala pada saat lahir. Demikian juga bayi dengan atireosis atau blok total hormonogenesis tiroid cenderung lebih banyak tanda dan gejala pada saat lahir, dibandingkan dengan bayi yang menderita tiroid ectopik. Bayi yang lahir dengan hipotiroidisme kongenital, pada saat lahir ukurannya normal, namun demikian bilamana diagnosis terlambat maka akan terjadi gagal tumbuh. Apabila ditemukan jaringan tiroid pada palpasi menyokong adanya kelainan hormonogenesis atau kerja hormon tiroid.



Gambar 2. A dan B. Bayi dengan hipotiroidisme kongenital, ikterus, lidah besar, wajah sembab, serta letargi. C dan D setelah mendapat pengobatan 1 – 3 bulan (dikutip dari [43]).

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Bayi yang terdeteksi pada program skrining harus dilakukan pemeriksaan secepatnya, sebaiknya dalam waktu 24 jam. Konfirmasi diagnosis hipotiroidisme kongenital bila kadar serum T4 bebas rendah dan TSH tinggi. Sebagian besar bayi dengan kelainan primer kelenjar tiroid menetap mempunyai kadar serum TSH > 50 mU/L. Namun demikian bayi dengan hipotiroidisme kongenital yang pada saat lahir lebih ringan, dapat mempunyai kelainan fungsi tiroid yang menetap dibandingkan bayi yang pada saat lahir fungsi tiroidnya normal. Sehingga dokter harus waspada karena kadar T4 serum pada bayi aterm kadarnya tinggi pada dua bulan pertama kehidupan ($6,5 - 16,3$ Bg/dL; $84 - 210$ nmol/L) dibandingkan nilai rujukan pada dewasa yang diberikan oleh sebagian besar laboratorium. Demikian juga nilai rujukan normal TSH tergantung pada umur kehamilan dan hari-hari pertama kehidupan. Pemeriksaan kadar T3, nilai kegunaannya sangat rendah untuk diagnosis hipotiroidisme kongenital [8].

Pemeriksaan umur tulang dapat menggambarkan lama dan beratnya hipotiroidisme inutero. Pencitraan tiroid dapat memberikan informasi tentang lokasi dan ukuran kelenjar tiroid. Skintigram radionuklid dengan I-123 atau pertechetate-99m, merupakan pendekatan standar, akhir-akhir ini untuk mengidentifikasi kelenjar tiroid ektopik yang merupakan penyebab hipotiroidisme kongenital menetap yang cukup banyak, dengan “color Doppler ultrasonography” yang memberikan hasil sama baiknya dengan I-123 [73]. Kelenjar tiroid ektopik dapat berlokasi dimana saja disepanjang jalur turunnya kelenjar tiroid, mulai dari foramen cecum sampai mediastinum anterior. Pencitraan tiroid sangat berguna untuk membuktikan apakah kelainan menetap ada atau tidak dan membantu bila diperlukan konseling genetik seperti pada disgenesis tiroid yang merupakan keadaan sporadik, sedangkan kelainan hormonogenesis tiroid merupakan kelainan autosomal resesif. Bila dilakukan skintigrafi maka lebih disukai menggunakan I-123 karena kepekaannya tinggi dibanding dengan technetium. Pencitraan dengan isotop dapat mengukur “uptake” kuantitatif dan memeriksa defek transport yodium serta kelainan oksidasi tiroid. Dosis I-123 terendah yang dapat digunakan biasanya 25 uCi. Pertechetate harganya lebih murah dan dapat lebih banyak digunakan. Tidak dianjurkan melakukan pemeriksaan skintigram pada semua bayi, karena risiko paparan radiasinya tidak diketahui, khususnya pada senter yang menggunakan I-131 dengan dosis tinggi. Color Doppler ultrasonography, tidak menggunakan radiasi, prosedur ini merupakan alternatif pertama yang dianjurkan untuk pencitraan tiroid. Gambaran agenesis tiroid pada skintigram juga dapat terjadi akibat adanya antibodi yang membloking reseptor TSH yang menghambat total “uptake” radioisotop kelenjar tiroid yang diinduksi oleh TSH, bila didapatkan titer yang cukup tinggi. Pada kasus ini USG biasanya dapat menunjukkan adanya jaringan tiroid. Bila didapatkan penyakit autoimun tiroid pada ibu, atau yang sebelumnya ada riwayat seperti ini pada saudara kandungnya, maka dokter harus waspada untuk diagnosis ini, tetapi kadang-kadang informasi ini tidak didapatkan. Pada kasus hipotiroidisme kongenital yang diinduksi antibodi reseptor TSH, aktivitas blokingnya sangat poten, sehingga walaupun ditemukan pada kadar yang sangat rendah atau meragukan, diagnosis ini harus tetap dipertimbangkan. Antibodi TPO, walaupun sering terdeteksi pada bayi dengan hipotiroidisme yang diinduksi oleh antibodi bloking, namun ini tidak sensitif dan tidak spesifik untuk mendeteksi adanya hipotiroidisme kongenital transien. Kelainan lain yang mirip dengan agenesis tiroid pada skintigram tiroid, adalah mutasi reseptor TSH sehingga fungsinya hilang, yodium yang berlebihan atau kelainan mengkonsentrasikan yodium. Petunjuk potensial untuk mendiagnosis

mutasi reseptor TSH yang menyebabkan fungsinya hilang, adalah kadar tiroglobulin normal dan atau terbukti adanya kelenjar tiroid pada pemeriksaan USG walaupun pada pencitraan gagal melihat adanya jaringan tiroid, untuk membuktikan diagnosis didapatkan adanya kelainan genetik pada gen reseptor TSH.

Pengukuran yodium urin sangat membantu untuk diagnosis kecurigaan adanya hipotiroidisme yang diinduksi oleh yodium. Defek mengkonsentrasikan yodium harus dicurigai pada pasien dengan riwayat keluarga hipotiroidisme kongenital, khususnya dengan pembesaran kelenjar tiroid. Diagnosis dikonfirmasi dengan terbuhtinya penurunan "uptake" I-123 pada skintigram dan rasio I-123 dalam saliva dan darah [74]. Pengukuran tiroglobulin sangat membantu dalam membedakan defek pada sintesis atau sekresi tiroglobulin dengan penyebab dishormonogenesis tiroid yang lain (defek pada iodide-trapping, defek organifikasi). Pada kelainan sintesis, kadar tiroglobulin serum rendah atau tidak terdeteksi walaupun didapatkan adanya pembesaran kelenjar, kelenjar tiroid eutopik, sedangkan pada kelainan defek trapping dan organifikasi kadarnya sangat tinggi. Kadar serum tiroglobulin menggambarkan jumlah jaringan tiroid yang ada, bersama dengan pemeriksaan USG dapat untuk mengidentifikasi pasien dengan agensis tiroid, misalnya pada sebagian besar pasien dengan agensis tiroid tiroglobulin tidak terdeteksi dan pada bayi dengan kelenjar tiroid ektopik kadarnya sedang.

Pada bayi hipotiroidisme yang tidak ada hubungannya dengan kenaikan kadar TSH, harus diperiksa kadar T4 bebas dan TBG. Bilamana didapatkan kadar T4 bebas rendah dan kadar TBG normal, mendukung diagnosis hipotiroidisme sekunder atau tersier, khususnya bila pada pasien didapatkan mikropalus atau kelainan pada garis tengah wajah. Pada kasus ini, sebaiknya dilakukan pemeriksaan tes TRH untuk membedakan antara kelainan pada hipofisis atau hipotalamus, tetapi kegunaan test tersebut pada saat ini dipertanyakan [75]. Pada bayi tersebut harus dilakukan pemeriksaan fungsi hipofisis dan pencitraan otak. Pengalaman tes TRH untuk bayi, masih sangat jarang. Pengalaman yang ada puncak kadar TSH 30 menit setelah pemberian TRH lebih dari 15 IU/L, dan kadarnya kembali normal setelah 90 - 120 menit, walaupun pola ini normal pada anak yang sudah besar dan dewasa. Konfirmasi diagnosis hipotiroidisme sentral bilamana dengan dua kali tes TRH tidak memberikan respon, atau responnya sangat kurang, dan harus dikonfirmasi dengan pencitraan didapatkan hipofisis anterior ektopik atau menyokong kearah displasia hipofisis [58]. Namun umumnya sebagian besar ahli endokrin anak tidak melakukan test TRH untuk mendiagnosis hipotiroidisme sentral atau hipopituitarisme, karena biasanya disertai dengan kekurangan hormon lain yang berasal dari hipofisis. Namun van Tijn, dkk (2008) didalam penelitiannya menyimpulkan bahwa tes stimulasi TRH pada hipotiroidisme sentral neonatus memberikan gambaran yang khas dan tes stimulasi TRH berguna untuk mengidentifikasi bayi dengan penyakit hipofisis atau hipotalamus [59].

Pada bayi prematur, berat badan lahir rendah atau bayi sakit, seringkali didapatkan kadar T4 rendah dan TSH normal, kadar T4 bebas seringkali tidak serendah kadar T4 total. Pada kasus ini, maka kadar T4 (dan atau T4 bebas) dan TSH harus diulang setiap 1 – 2 minggu sampai kadar T4 normal, karena pada beberapa kasus dapat terjadi kelambatan kenaikan kadar TSH. Fungsi tiroid juga harus dipantau pada bayi yang dengan risiko kelambatan kenaikan TSH, demikian juga pada bayi sakit berat yang dirawat di NICU dan pada bayi kembar monosigot, karena adanya percampuran darah bayi dapat menutupi hipotiroidisme kongenital. Walaupun demikian bayi dengan hipotiroidisme transien, harus dipertimbangkan untuk diberikan terapi bila kadarnya belum mencapai normal

dalam waktu 1 – 2 minggu, karena hipotiroidisme neonatal yang berkepanjangan, walaupun transien, dapat berdampak pada perkembangan kognitif. Pada semua bayi, bila ada tanda dan gejala yang mendukung hipotiroidisme, maka pemeriksaan fungsi tiroid harus diulang karena kemungkinan terjadinya hipotiroidisme awitan lambat dan mungkin juga kesalahan program skrining, walaupun jarang.

TERAPI

Setelah konfirmasi diagnosis, harus secepatnya diberikan pengobatan dengan L-T4. Orang tua harus dijelaskan tentang penyebab hipotiroidisme yang terjadi pada bayinya, dan yang sangat penting dijelaskan adalah pengobatan dini dan adekuat akan memperbaiki prognosis bayinya. Untuk melakukan skintigram tiroid diperlukan 5 – 7 hari sebelum dilakukan pengobatan (sebelum ada supresi serum TSH), segera sesudah itu harus segera diberikan terapi dengan dosis yang dianjurkan 10 – 15 Ug/kgBB agar T4 kembali normal secepatnya [8]. Bayi dengan hipotiroidisme kompensasi dapat dimulai dengan dosis rendah, sedang hipotiroidisme berat (kadar T4 < 5 Ug/L atau 64 nmol/L) seperti pada agenesis tiroid, harus dimulai dengan dosis tinggi. Hormon tiroid dapat dicampur dengan sari buah atau susu formula tetapi harus diminum habis. Hormon tiroid tidak boleh diberikan bersama dengan bahan-bahan yang menghambat penyerapan, seperti besi, kedelai atau serat. Beberapa bayi dapat menelan tablet utuh atau dikunyah dengan air liurnya sebelum bayi mempunyai gigi. Obat dalam bentuk cairan, tidak stabil sehingga sebaiknya tidak digunakan. Tujuan dari pengobatan adalah mengembalikan secepatnya kadar T4 serum normal, harus dihindari timbulnya hipertiroidisme, namun harus merangsang pertumbuhan dan perkembangan kembali normal. Dengan dosis yang diberikan diatas, sebagian besar bayi kadar T4 serum kembali normal dalam waktu satu minggu dan TSH dalam waktu satu bulan. Apakah dengan lebih cepat normalnya kadar T4 serum pada bayi hipotiroidisme yang berat dapat memperbaiki "outcome", ini masih belum diketahui. Penyesuaian dosis dalam pengobatan berdasar hasil tes fungsi tiroid dan gambaran klinis. Beberapa bayi terjadi peningkatan kadar T4 serum suprafisiologik, tetapi kadar T3 biasanya tetap normal, sebagian besar bayi ini asimtomatik, dan peningkatan T4 dalam waktu singkat ini belum pernah dilaporkan menimbulkan adanya efek yang jelek terhadap pertumbuhan, maturasi tulang atau perkembangan kognitif. Kembali normalnya kadar TSH kadang-kadang lambat karena adanya resistensi relatif pada hipofisis. Pada beberapa kasus ditandai dengan kadar T4 serum normal atau meningkat yang tidak sesuai dengan kadar TSH yang tinggi, dalam hal ini kadar T4 yang digunakan untuk menyesuaikan dosis, namun penyebab yang paling sering adalah ketidak patuhan minum obat dan ini harus disingkirkan terlebih dahulu. Rekomendasi saat ini yang dianjurkan adalah mengulang pemeriksaan kadar T4 dan TSH pada 2 dan 4 minggu sesudah pengobatan dengan L-thyroxine, setiap 1 – 2 bulan dalam tahun pertama pengobatan, setiap 2 – 3 bulan pada usia 1 – 3 tahun, setelah itu setiap 3 – 12 bulan sampai pertumbuhan selesai. Pada bayi hipotiroid yang pada saat lahir dasar kelainan organiknya tidak jelas dan yang dicurigai hipotiroidisme transien, maka penghentian pengobatan dapat dicoba setelah usia 3 tahun, pada saat tersebut maturasi otak sudah tidak tergantung pada hormon tiroid [8].

Pada bayi prematur, hal yang perlu dipertimbangkan pada yang usia kehamilannya kurang dari 27 minggu dengan T4 rendah dan TSH tinggi atau T4 rendah dan TSH tidak naik, diberikan pengobatan. Dianjurkan pada bayi tersebut diberi pengobatan dengan

dosis 8 ug/kgBB/hari, namun pada bayi prematur dengan hipotiroidisme diobati atau tidak dan dengan dosis berapa, tidak pasti [8]. Dari penelitian "double blind placebo-control", dengan pemberian dosis 8 ug/kgBB/hari selama 6 minggu pada 200 bayi yang umur kehamilannya kurang dari 30 minggu. Walaupun secara umum kognitifnya tidak ada perbedaan yang bermakna, namun pada kelompok bayi yang diberi pengobatan T4 pada umur kehamilan kurang dari 27 minggu, skor indeks perkembangan mental Bayley meningkat 18 poin. Sedangkan pada kelompok bayi yang umur kehamilannya lebih dari 27 minggu skor mentalnya turun 10 poin ($p=0.03$), namun masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut [74].

PROGNOSIS

Telah dilakukan beberapa penelitian untuk mengevaluasi "outcome" bayi yang terdeteksi pada skrining hipotiroidisme kongenital. Pada awal laporan, walaupun terjadi eradikasi retardasi mental berat, IQ bayi yang terkena, 6-19 poin lebih rendah dibanding kontrol. Walaupun defisit IQ ini sedikit, namun sangat berarti bila dinilai dengan meningkatnya kebutuhan untuk pendidikan khusus pada anak yang terkena 4 kali lipat. Tuli sensorineural, merupakan problem yang memerlukan perhatian, dan ada beberapa macam variabel neuropsikologik, walaupun frekuensi dan beratnya kelainan berkurang banyak dibandingkan era sebelum skrining. Sebagian besar bayi tersebut mempunyai sekuele intelektual yang menetap bila bayi hipotiroidisme berat inutero, yang diketahui pada pemeriksaan awal kadar $T4 < 5 \text{ ug/dL}$ (64 nmol/L) dan maturasi tulang terlambat pada saat lahir. Dari temuan ini disimpulkan bahwa defisit kognitif yang sangat berat sangat mungkin menetap dengan pengobatan postnatal.

Pada awal program, digunakan L-T4 dengan dosis 5-8 ug/kgBB, diberikan sampai usia 4-5 minggu. Sebaliknya, data yang terkumpul dari sejumlah penelitian lain menunjukkan bahwa bila pada pengobatan awal dengan dosis tinggi, menggunakan dosis 10-15 ug/kgBB, dan pemberiannya awal (sebelum 2 minggu) maka "development gap" tidak ada, dengan mengabaikan beratnya hipotiroidisme kongenital pada saat lahir. Dosis dan waktu mulai pengobatan merupakan variabel yang independen [76]. Diberikan atau tidak dosis awal yang tinggi, tetap ada hubungannya dengan meningkatnya gangguan 'temperamen' dan problem perhatian, khususnya pada bayi yang terkena kurang berat, namun hal ini masih kontroversi [77]. Kempers MJE, dkk. (2006) meneliti bayi dengan hipotiroidisme kongenital yang ditemukan dengan program skrining antara 1981 – 1982, didapatkan 136 pasien, pada usia 21 ½ tahun ternyata pada pasien yang pada masa bayinya dengan hipotiroidisme berat didapatkan kelainan motorik, verbal dan skor IQ berbeda secara bermakna dengan kontrol, dan waktu permulaan pemberian terapi tidak berpengaruh [78]. Pemberian pengobatan kombinasi T3 dan T4 tidak ada keuntungannya dibandingkan pengobatan dengan T4 saja [79]. Pemberian hormon tiroid jangka lama perlu pemantauan pada jantungnya, Salerno M, dkk (2008) meneliti pemberian hormon tiroid jangka panjang pada 32 pasien hipotiroidisme kongenital (21 perempuan dan 11 laki-laki) usia $18,1 \pm 0,2$ tahun, mendapatkan disfungsi fungsi diastolik, kapasitas kerja jantung kurang, dan penebalan pada intima media yang berbeda secara bermakna dengan kontrol [80]. Veer LvdS, dkk (2008) dalam penelitiannya pada kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan saat dewasa yang pada masa bayi didiagnosis hipotiroidisme kongenital ditemukan saat skrining dan diberikan pengobatan dini, masih berpengaruh negatif terhadap kualitas hidupnya (fungsi kognitif, tidur, rasa sakit,

aktivitas, vitalitas, agresivitas, perasaan depresi) berbeda secara bermakna dengan mereka yang normal, demikian juga perkembangan sosial dan rasa percaya dirinya, walaupun keluaran akhir tingkat pendidikannya tidak berbeda dengan populasi normal [2].

HIPOTIROIDISME DIDAPAT

Hipotiroidisme pada masa anak, juga sering disebut sebagai hipotiroidisme didapat. Biasanya terjadi setelah usia 6 bulan, sebagian besar kelainan ini sporadik [8], hanya 10 – 15 % kasus yang diturunkan, paling sering disebabkan oleh tiroiditis Hashimoto, dan kejadiannya lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki, dengan perbandingan 2 : 1 [8]. Pada anak usia sekolah, angka kejadiannya 0,33%, yang paling sering karena tiroiditis limfositik kronik pada anak usia 12 – 19 tahun angka kejadiannya 6% [9]. Hipotiroidisme dapat disebabkan kegagalan pada aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid sehingga menyebabkan turunnya produksi hormon tiroid. Hipotiroidisme dapat primer (kelainan pada kelenjar tiroid), sekunder (kelainan pada hipofisis) atau tersier (kelainan pada hipotalamus).

HIPOTIROIDISME PRIMER

a. Tiroiditis limfositik kronik

Penyebab terbanyak adalah penyakit autoimun dan ada hubungan erat dengan penyakit Graves, keduanya mempunyai latar belakang predisposisi diturunkan, faktor autoimun, lingkungan dan hormonal, predisposisi ini mempengaruhi proses penyakit [81]. Pada tiroiditis limfositik kronik, limfosit dan sitokin berperan penting pada rusaknya kelenjar tiroid, pada penyakit Graves, antibodi yang menstimulasi tiroid, namun pada beberapa pasien tumpang tindih. Ditemukan juga tipe goiter (tiroiditis Hashimoto) dan yang non-goiter (myxedem primer) yang merupakan varian tiroiditis. Penyakit ini mempunyai predileksi pada perempuan, dan riwayat keluarga dengan penyakit tiroid autoimun (tiroiditis limfositik kronik dan penyakit Graves) didapatkan pada 30 – 40 % pasien. Dalam masa anak, penyakit ini dapat terjadi pada semua usia, kecuali pada bayi.

Pada pasien diabetes tergantung insulin, 20% pasien memiliki antibodi tiroid positif, dan 5% pasien didapatkan kadar TSH serum meningkat, mempunyai prevalensi tinggi terjadi tiroiditis limfositik kronik, yang merupakan bagian dari sindrom autoimun poliglandular "autoimmune polyglandular syndrome" (APS). APS-1 juga disebut sindrom APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal dystrophy), tiroiditis limfositik kronik didapatkan pada 10% pasien. APS-1 ada hubungannya dengan defek pada "cell mediated immunity" yang didapatkan pada masa anak. Hal ini akibat dari mutasi gen AIRE (autoimmune regulator). Tiroiditis limfositik kronik dan diabetes melitus dengan atau tanpa insufisiensi adrenal (APS-2, seperti pada sindrom Schmidt) cenderung terjadi pada masa anak dan dewasa. Sebagai tambahan pada sindrom polyglandular ini terjadi peningkatan insiden tiroiditis limfositik kronik pada pasien sindrom Down, Turner, Klinefelter, dan sindrom Noonan. Tiroiditis limfositik kronik mungkin juga ada hubungannya dengan urtikaria kronik dan glomerulonefritis kompleks imun [8, 82].

Antibodi terhadap tiroglobulin dan TPO (microsomal), merupakan antibodi tiroid yang diperiksa secara rutin dalam praktek klinik, dapat dideteksi pada 95% pasien tiroiditis limfositik kronik. Digunakan sebagai marker autoimun yang mendasari kerusakan tiroid, antibodi TPO lebih sensitif dan spesifik. Antibodi reseptor TSH juga didapatkan pada

sebagian kecil pasien. Bilamana didapatkan antibodi yang merangsang reseptor TSH, maka yang menonjol adalah gambaran klinis hipertiroidisme, yang dapat terjadi pada tiroiditis limfositik kronik dan penyakit Graves yang diketahui sebagai 'hashitoxicosis' [83]. Sebaliknya bilamana antibodi yang memblok, menyebabkan hipotiroidisme dan goiter pada pasien dengan myxedem primer, tetapi hanya terdeteksi pada sebagian kecil anak. Keadaan yang sangat jarang, hilangnya antibodi bloking berhubungan dengan normalnya fungsi tiroid pada pasien yang sebelumnya hipotiroidisme.

Goiter terjadi pada 2/3 anak yang terkena tiroiditis limfositik kronik, primer akibat dari infiltrasi limfosit, pada beberapa pasien terjadi kompensasi dengan meningkatnya kadar TSH. Peran antibodi dalam goiterogenesis masih kontroversi. Berlawanan dengan yang sebelumnya, dipercayai saat ini bahwa akumulasi mendukung adanya myxedem primer timbul sebagai mekanisme imun independen dan tidak menggambarkan fase "burned out" dari tiroiditis limfositik kronik. Anak yang terkena tiroiditis limfositik kronik mungkin terjadi eutiroid atau hipotiroid kompensasi atau hipotiroid yang jelas. Jarang pada fase awal didapatkan tirotoksikosis akibat pelepasan T4 dan T3 dari kelenjar yang rusak, atau terjadi tirotoksikosis akibat stimulasi kelenjar tiroid oleh antibodi yang merangsang reseptor TSH (hashitoxicosis). Penelitian pemantauan jangka panjang pada anak yang terkena tiroiditis limfositik kronik mendukung bahwa sebagian besar anak yang pada awalnya hipotiroid akan tetap hipotiroid, dapat sembuh spontan, bila pada awalnya hipotiroid kompensasi. Sebaliknya beberapa pasien yang pada awalnya eutiroid dapat menjadi hipotiroid, sehingga harus selalu dipantau. Diperlukan pengobatan atau tidak pada awal penyakit, perlu pemantauan yang ketat.

b. Disgenesis tiroid dan 'inborn error' hormonogenesis tiroid

Kadang-kadang pasien disgenesis tiroid lolos dari deteksi skrining, maka pada masa anak akan terjadi hipotiroidisme non goiter atau timbul pembesaran masa pada pangkal lidah atau sepanjang duktus tiroglossus. Hal yang sama terjadi pada anak yang terkena 'inborn error' hormonogenesis tiroid yang hanya dapat ditemukan pada masa anak karena ditemukan goiter [84].

c. Defisiensi yodium dan mikronutrien lain; goiterogen natural

Defisiensi yodium masih tetap merupakan problem besar kesehatan masyarakat [8, 45]. Kretin endemik, merupakan konsekuensi yang sangat serius dari defisiensi yodium, ini hanya terjadi pada daerah defisiensi yodium berat. Hipotiroid pada bayi yang agak besar, anak dan dewasa dapat terjadi di daerah defisiensi yodium sedang. Hal ini terjadi bilamana mekanisme adaptasi gagal atau secara kebetulan memakan makanan yang mengandung bahan goiterogen, seperti: singkong, kedelai, kobis, kentang manis (sweet potatoes), dan kembang kol, atau polusi air dengan bahan tertentu berulang-ulang dan dalam waktu lama. Defisiensi yodium dapat terjadi karena pembatasan diet yang ketat (berbagai makanan karena alergi) atau akibat keisengan. Bahan makanan yang mengandung tiosianat (brokoli, kentang manis, dan kembang kol) memblok "trapping" dan sebagian organifikasi yodium. Defisiensi yodium dapat juga karena kekurangan selenium, yang merupakan komponen dari selenocysteine untuk deiodinase hormon tiroid.

d. Obat-obatan

Beberapa obat yang digunakan anak dapat berpengaruh pada fungsi tiroid, antara lain obat antitiroid, beberapa obat anti konvulsan, litium, tiosianat, asam salisilat dan aminoglutetimid [85].

2. HIPOTIROIDISME SEKUNDER DAN TERSIER

Hipotiroidisme sekunder dan tersier mungkin ditemukan kemudian pada masa anak. Terjadi akibat kerusakan didapat pada hipofisis atau karena tumor hipofisis (khususnya kraniofaringioma), penyakit granulomatus, radiasi kepala, infeksi (meningitis), pembedahan atau trauma. Hormon hipofisis lain dapat terkena, khususnya hormon pertumbuhan dan gonadotropin .

3. RESISTEN HORMON TIROID

Anak dengan resisten hormon tiroid biasanya diketemukan karena harus dilakukan pemeriksaan fungsi tiroid, antara lain karena pertumbuhannya jelek, hiperaktif, gangguan belajar, atau gejala dan tanda lain yang tidak khas. Mungkin hanya didapatkan goiter kecil. Tampilannya sangat bervariasi pada beberapa individu mungkin sama sekali tidak ada gejala, sedang yang lain didapatkan gejala defisiensi hormon tiroid dan kelebihan hormon tiroid. Akhir-akhir ini beberapa individu diklasifikasikan sebagai resistensi hormon hipofisis selektif, merupakan resistensi hormon tiroid total, karena terbukti adanya hipermetabolisme perifer sebagai respon meningkatnya kadar hormon tiroid. Namun demikian tidak dapat dibuktikan kadar yang berbeda-beda ini akibat ekspresi dari adanya mutasi allele. Jadi hal ini mendukung bahwa manifestasi klinis yang sangat bervariasi dari sindrom ini sebagai akibat dari heterogenitas genetik dari banyak kofaktor yang memodulasi ekspresi reseptor tiroid.

Resistensi hormon tiroid yang paling sering disebabkan oleh mutasi pada regio engsel atau domain ligand-binding dari gen reseptor tiroid β [8].

4. PENYEBAB LAIN

Kelenjar tiroid mungkin terlibat dalam infiltrasi generalisata (cystinosis), granulomatosa (histiocytosis X) atau proses penyakit infeksi yang cukup berat dapat mengakibatkan kelainan fungsi tiroid. Hipotiroidisme dapat juga terjadi pada pasien dengan penyakit mitokondria [86].

Hemangioma yang besar dengan aktivitas D3 tinggi dapat mengakibatkan inaktivasi T4 dengan cepat dan hipotiroidisme berat, namun sangat jarang pada bayi [87], untuk ini diperlukan pengobatan dengan T4 dengan dosis yang sangat tinggi. Radiasi pada penyakit Hodgkin atau limfoma dan radiasi eksternal pada tumor otak dapat mengakibatkan hipotiroidisme. Pada kasus pertama, dapat terjadi hipotiroidisme primer. Pada kasus kedua dapat terjadi hipotiroidisme primer dan sekunder, karena radiasi juga mengenai leher.

MANIFESTASI KLINIS

Pada anak awal terjadinya hipotiroidisme kadang tidak jelas. Anak yang terkena biasanya ditemukan karena penyakit lain atau ditemukan goiter pada pemeriksaan rutin atau karena pertumbuhannya jelek, kadang-kadang ditemukan beberapa tahun sebelum di diagnosis. Karena pertumbuhan linier cenderung lebih terkena daripada berat badannya, maka anak yang terkena tampak relatif gemuk, walaupun jarang ditemukan obesitas yang mencolok.

Bila hipotiroidisme berat dan sudah berlangsung lama, maka wajah tampak imatur dan pangkal hidung (nasal bridge) tidak berkembang serta proporsi tubuh imatur (rasio segmen atas dan bawah meningkat) (lihat gambar 3). Maturasi tulang dan gigi terlambat secara bermakna [88]. Pasien dengan hipotiroidisme sekunder dan tersier gejalanya cenderung lebih ringan dibanding hipotiroidisme primer.

Manifestasi klinis klasik hipotiroidisme dapat ditemukan dengan pemeriksaan yang teliti, namun seringkali bukan merupakan keluhan utama, antara lain: letargi, tidak tahan dingin, konstipasi, kulit kering, rambut kasar dan edem periorbital. Prestasi sekolah tidak selalu menurun, sebaliknya pada bayi hipotiroidisme kongenital yang pengobatannya tidak adekuat terjadi gejala sisa neuro-intelektual yang menetap [8].

Penyebab hipotiroidisme dengan goiter harus dibedakan dengan yang non-goiter. Kelenjar tiroid pada tiroiditis limfositik kronik khas, pembesarnya difus dan konsistensinya kenyal seperti karet. Permukaannya klasik seperti dilapisi kerikil, kadang pembesarnya tidak simetris sehingga harus dibedakan dengan keganasan kelenjar tiroid. Dapat ditemukan pembesaran pada lobus piramidalis atau limfonodi Delphian superior ke ismus yang dapat dikacaukan dengan nodul tiroid. Pada kasus yang berat dapat ditemukan melambatnya waktu relaksasi refleksi tendo.

Pada pasien hipotiroidisme berat dan sudah berlangsung lama, sella turcica dapat melebar karena hiperplasia hipofisis, insiden luksasi kaput femoris meningkat. Kombinasi hipotiroidisme berat dan hipertrofi otot, menyebabkan anak tampak seperti “Hercules”, hal ini disebut sebagai sindrom “Kocher-Debre-Semelaing”.

Pada anak hipotiroid, pubertas cenderung terlambat, namun pada anak hipotiroidisme berat dan lama kadang didapatkan pubertas dini. Pada anak perempuan dapat menstruasi, dan umumnya payudara berkembang, namun rambut pubis sedikit. Mungkin didapatkan kista ovarium karena sekresi FSH berlebihan, dapat ditunjukkan dengan pemeriksaan USG. Kadang juga didapatkan galactorrhea karena adanya hiperprolaktinemia. Pada laki-laki, mungkin didapatkan pembesaran testis.

Sanda S dan Newfield RS (2007), melaporkan anak perempuan usia 12 tahun dengan gejala hipotiroidisme yang tidak jelas, didapatkan tamponade jantung karena efusi perikardial. Sehingga pada anak, bila didapatkan efusi perikardial dengan penyebab yang tidak jelas, harus dilakukan skrining terhadap hipotiroidisme, demikian juga pada pasien hipotiroidisme, harus hati-hati terhadap terjadinya efusi perikardial [89].



Gambar 3. A. Seorang anak umur 8 tahun 4 bulan dengan hipotiroidisme, perawakan pendek, muka sembab, bicara belum jelas, dapat berjalan perlahan-lahan. B dan C. Wajah bodoh, lidah besar, kulit kering dan kasar. D. Umur tulang anak ini sesuai dengan bayi umur 9 bulan. E. Wajah tampak lebih cerah, oedem dan lidah besar menghilang setelah pengobatan 1 bulan (diambil dari data pribadi)

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Untuk melihat fungsi tiroid, maka harus dilakukan pemeriksaan T4 bebas, T3 bebas dan TSH [8, 45]. Pemeriksaan kadar TSH merupakan tes skrining terbaik untuk mengetahui adanya hipotiroidisme primer. Bilamana kadar TSH meningkat, maka perlu dilakukan pemeriksaan kadar T4 bebas untuk membedakan apakah hipotiroidisme kompensasi atau tidak [45]. Pemeriksaan kadar TSH tidak dapat untuk mengetahui hipotiroidisme sekunder atau tersier, karena kadar T4 bebas dan TSH rendah. Untuk membedakan penyebab dari hipofisis atau hipotalamus dilakukan tes TRH, tetapi kegunaan tes ini masih diragukan. Pada hipopituitarisme respon TSH hanya sedikit sekali atau bahkan tidak memberikan respon sama sekali terhadap TRH. Kadang-kadang pada pasien hipotiroidisme sekunder hanya terjadi sedikit kenaikan TSH, akibat sekresi molekul TSH dengan bioaktivitas yang rusak tetapi reaksi imunitasnya normal. Resistensi hormon tiroid ditandai dengan meningkatnya kadar T4 bebas dan T3 sedangkan kadar TSH normal atau meningkat.

Diagnosis tiroiditis limfositik kronik ditandai dengan meningkatnya kadar tiroglobulin dan atau antibodi TPO. Pemeriksaan tambahan dengan USG tiroid dan atau skintigrafi tiroid perlu dilakukan bilamana pemeriksaan antibodi tiroid negatif atau teraba nodul, namun umumnya pemeriksaan ini jarang diperlukan. Pada dewasa, gambaran yang khas adalah uptake yodium radioaktif tidak rata, namun gambaran ini sangat jarang dijumpai pada anak. Bilamana tes antibodi tiroid negatif dan tidak dijumpai goiter, maka diperlukan pemeriksaan USG tiroid dan atau skintigram untuk mengidentifikasi adanya jaringan tiroid dan lokasi jaringan tiroid bila ada, untuk membedakan kelainan primer dan disgenesis tiroid. Inborn error hormonogenesis tiroid karena defek “trapping” biasanya dicurigai bila dijumpai uptake yodium radioaktif meningkat dan ditemukan pembesaran kelenjar pada skintigram. Pemeriksaan umur tulang, untuk melihat kelambatan umur tulang saat diperiksa, diperlukan untuk memperkirakan lama terjadinya hipotiroidisme.

Diagnosis hipotiroidisme akibat defisiensi yodium, dengan pemeriksaan TSH meningkat, T4 bebas rendah, dan T3 bebas dapat normal atau sedikit meningkat. Yang khas adalah rasio T4 bebas : T3 bebas rendah, namun untuk melihat beratnya defisiensi yodium diperlukan pemeriksaan ekskresi yodium urin [45].

TERAPI

Hipotiroidisme kongenital pada anak yang sudah besar, tidak terlalu penting untuk diberikan pengobatan secepatnya. Pada pasien yang benar-benar hipotiroidisme berat dan telah berlangsung lama, bila diberikan pengobatan untuk menormalkan keadaan aktivitas yang dibawah normal ini secepatnya, akan terjadi efek samping yang tidak diinginkan (kemunduran prestasi sekolah, perhatiannya cepat berpindah, hiperaktif, insomnia, kelainan tingkah laku), sehingga pengobatan harus diberikan dengan dosis kecil dinaikkan perlahan-lahan selama beberapa minggu atau bahkan beberapa bulan. Pada

anak hipotiroidisme berat, harus diamati secara ketat keluhan-keluhan sakit kepala yang hebat pada awal pengobatan, karena walaupun jarang dapat terjadi pseudotumor serebri. Sebaliknya, pada anak dengan hipotiroidisme ringan pemberian dosis penuh dapat diberikan tanpa risiko dan tidak ada konsekuensi efek yang merugikan.

Pengobatan pada anak hipotiroidisme kompensasi (T4 normal dan TSH meningkat) masih kontroversi. Beberapa dokter mengobati semua pasien dengan keadaan seperti ini, sedang dokter lain mengulang pemeriksaan fungsi tiroid dalam 3 - 6 bulan sebelum diberikan pengobatan karena kemungkinan kelainan tiroidnya transien [90]. Pengobatan dianjurkan untuk mengurangi gejala dan menghindari risiko melanjutnya penyakit menjadi hipotiroidisme yang lebih berat, risiko tersebut khususnya pada pasien remaja dengan titer antibodi anti TPO positif [91].

Pengobatan pada anak usia 1-5 th dengan dosis 100 ug/m² atau 4-6 ug/kgBB, pada usia 6-10 th dengan dosis 3-4 ug/kgBB, dan pada usia 11 th atau lebih dengan dosis 2-3 ug/kgBB. Pada pasien dengan goiter dapat diberikan dosis tinggi untuk menekan TSH agar tetap dalam rentang normal rendah (0,3 - 1 mU/L) sehingga meminimalkan efek goiterogenik. Untuk pasien dengan resisten hormon tiroid pengobatannya masih kontroversial [92].

Setelah anak mendapat dosis yang dianjurkan selama paling sedikit 6 – 8 minggu, pemeriksaan kadar T4 dan TSH harus diulang. Apabila telah dicapai keadaan eutiroid, pasien harus selalu dipantau setiap 6 – 12 bulan. Harus diberikan perhatian penuh pada pertumbuhan dan umur tulang. Beberapa anak dengan hipotiroidisme berat dan sudah berlangsung lama, mungkin tidak dapat mencapai potensi tinggi dewasa walaupun diberikan terapi yang optimal, Sehingga perlu ditekankan pentingnya diagnosis dan pengobatan awal. Pengobatan biasanya dilanjutkan dalam waktu yang tidak terbatas [8].

RINGKASAN

Disfungsi tiroid pada bayi dan anak berpengaruh pada pertumbuhan dan perkembangan, juga dapat berakibat kelainan metabolik yang ditemukan pada masa dewasa, sehingga konsekuensi klinik disfungsi tiroid tergantung pada usia mulai timbulnya pada masa bayi atau anak. Apabila hipotiroidisme pada janin atau bayi baru lahir tidak diobati, maka dapat menyebabkan kelainan intelektual dan atau fungsi neurologik yang menetap. Ini menunjukkan betapa pentingnya peran hormon tiroid dalam kehidupan pada perkembangan otak saat tersebut. Setelah usia 3 tahun, pada saat tersebut sebagian besar perkembangan otak yang tergantung hormon tiroid sudah lengkap, hipotiroidisme pada saat ini mengakibatkan pertumbuhan lambat dan kelambatan maturasi tulang, tetapi biasanya tidak menetap dan tidak berpengaruh menetap pada perkembangan kognitif dan neurologik.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Bettendorf M. Thyroid disorders in children from birth to adolescence. Eur J Nucl Med. 2002;29:S439 – S46.
- [2] Veer LvdS, Kempers MJE, F.Last B, T.Vulsma, Grootenhuis MA. Quality of Life, Developmental Milestones, and Self-Esteem of Young Adults with Congenital Hypothyroidism Diagnosed by Neonatal Screening. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:2654 - 61.

- [3] Ogilvy-Stuart AL. Neonatal thyroid disorders. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2002;87:F165 – F71.
- [4] Brown RS, Huang S. The thyroid and its disorders. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, eds. *Brooks Clinical Pediatric Endocrinology*. 5 ed. Massachusetts, Oxford, Victoria: Blackwell Pub 2007:218 - 53.
- [5] Felice MD, Lauro RD. Thyroid Development and Its Disorders: Genetics and Molecular Mechanisms. *Endocrine Reviews*. 2004;25:722 – 46.
- [6] Trueba SS, Augé J, Mattei G, Etchevers H, Martinovic J, Czernichow P, et al. PAX8, TITF1, and FOXE1 Gene Expression Patterns during Human Development: New Insights into Human Thyroid Development and Thyroid Dysgenesis-Associated Malformations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:455 – 62.
- [7] Lacka K, A AO. Molecular-genetic aspects of congenital hypothyroidism. *Med Wieku Rozwoj* 2004;8:678 - 89.
- [8] Counts D, Varma SK. Hypothyroidism in Children. *Pediatr Rev*. 2009;30:251 - 8.
- [9] LaFranchi S. Thyroid Development and Physiology. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2007.
- [10] Panicker V, Cluett C, Shields B, Murray A, Parnell KS, Perry JRB, et al. A Common Variation in Deiodinase 1 Gene DIO1 Is Associated with the Relative Levels of Free Thyroxine and Triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3075 – 81.
- [11] Krause K, Karger S, Gimm O, Sheu S-Y, Dralle H, Tannapfel A, et al. Characterisation of DEHAL1 expression in thyroid pathologies. *European Journal of Endocrinology*. 2007;156:295 – 301.
- [12] Gnidehou S, Caillou B, Talbot M, Ohayon R, Kaniewski J, Noël-Hudson M-S, et al. Iodotyrosine dehalogenase 1 (DEHAL1) is a transmembrane protein involved in the recycling of iodide close to the thyroglobulin iodination site. *The FASEB Journal*. 2004;18 - 28.
- [13] Kopp PA. Reduce, Recycle, Reuse — Iodotyrosine Deiodinase in Thyroid Iodide Metabolism. *N Engl J Med*. 2008;358:1856 - 9.
- [14] Moreno JC, Klootwijk W, Toor Hv, Pinto G, D'Alessandro M, Lèger A, et al. Mutations in the Iodotyrosine Deiodinase Gene and Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2008;358:1811 - 8.
- [15] vanWassenaer A, Kok J, Endert E, Vulsma T, deVijlder J. Thyroxine administration to infants of less than 30 weeks' gestational age does not increase plasma triiodothyronine concentrations. *Acta Endocrinologica*. 1993;129:139 - 46.
- [16] Fisher D. Thyroid function in premature infants. *Clin Perinatol*. 1998;25:999 – 1014.
- [17] Fuse Y, Shimizu M, Uga N, Fujii T, Irie M. Maturation of feedback control of thyrotropin in premature infants. *J Dev Physiol* 1990;14:17 - 22.
- [18] Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Mullaney DM, Rojan DA, Mitchell ML, et al. Thyroid function in very low birth weight infants: Effects on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr*. 1996;128:548 - 54.
- [19] Chung HR, Shin CH, Yang SW, Choi CW, Kim BI, Kim EK, et al. High Incidence of Thyroid Dysfunction in Preterm Infants. *J Korean Med Sci*. 2009;24:627 - 31.

- [20] Franklin R, Purdie G, O'Grady C. Neonatal thyroid function: prematurity, prenatal steroids and respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child*. 1986;61:589 – 92.
- [21] Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Duran S, Presas MJ, Herruzo R, et al. Neonatal Hypothyroxinemia: Effects of Iodine Intake and Premature Birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1704 – 12.
- [22] Weber G, Vigone M, Rapa A, Bona G, Chiumello G. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79:F70 – F2.
- [23] Briët JM, vanWassenaer AG, Dekker FW, deVijlder JJM, vanBaar A, Kok JH. Neonatal Thyroxine Supplementation in Very Preterm Children: Developmental Outcome Evaluated at Early School Age PEDIATRICS. 2000;107:712 - 8
- [24] Paul DA, Leef KH, Stefano JL, Bartoshesky L. Low Serum Thyroxine on Initial Newborn Screening Is Associated With Intraventricular Hemorrhage and Death in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 1998;101:903 - 7.
- [25] Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Dammann O, et al. Hypothyroxinemia of prematurity and the risk of cerebral white matter damage. *J Pediatr*. 1999;134:706 - 11.
- [26] Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The Relation of Transient Hypothyroxinemia in Preterm Infants to Neurologic Development at Two Years of age. *N Engl J Med*. 1996;334:821 - 7.
- [27] Meijer WJ, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, van-denBrande JL. Transient hypothyroxinaemia associated with developmental delay in very preterm infants. *Arc Dis Child*. 1992;67:944 - 7.
- [28] Crowther CA, Hiller JE, Haslam RR, Robinson JS, Group TAS. Australian Collaborative Trial of Antenatal Thyrotropin-Releasing Hormone: Adverse Effects at 12-Month Follow-up. *Pediatrics*. 1997;99:311 - 7.
- [29] Vulsma T, Gons M, deVijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med*. 1989;321:13 - 6.
- [30] Ruiz-deOna C, Obregon MJ, Escobar-delRey F, Morreale-deEscobar G. Developmental changes in rat brain 5'-deiodinase and thyroid hormones during the fetal period: the effects of fetal hypothyroidism and maternal thyroid hormones. *Pediatr Res*. 1988;24:588 - 94.
- [31] Smith L. Updated AAP Guidelines on Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *American Family Physician*. 2007;76:439 - 47.
- [32] Peter F, Muzsnai A. Congenital Disorders of the Thyroid: Hypo/Hyper. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2009;38:491 – 507.
- [33] Pass KA, Lane PA, Fernhoff PM, Hinton CF, Panny SR, Parks JS, et al. US Newborn Screening System Guidelines II: Follow-up of Children, Diagnosis, Management, and Evaluation Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN). *J Pediatr* 2000;137:S1 - S46.
- [34] Dussault DH, Morissette J. Higher sensitivity of primary thyrotropin in screening for congenital hypothyroidism: a myth? *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56:849 - 52.
- [35] Delange F, Giovannelli G, M. Klett H, Rochiccioli E, Torresani T, Grant D, et al. Guidelines for neonatal screening programmes for congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr*. 1993;152:974 - 5.

- [36] Kempers MJE, Lanting CI, vanHeijst AFJ, vanTrotsenburg ASP, Wiedijk BM, deVijlder JJM, et al. Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism Based on Thyroxine, Thyrotropin, and Thyroxine-Binding Globulin Measurement: Potentials and Pitfalls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3370 - 6.
- [37] Fisher D. Editorial: Next Generation Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3797 – 9.
- [38] AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics aATACoPH. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism: Recommended Guidelines. *Pediatrics.* 1993;91:1203-9.
- [39] LaFranchi SH, Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE. Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: results of the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics.* 1985;76:734 - 40.
- [40] Williams FLR, Mires GJ, Barnett C, Ogston SA, vanToor H, Visser TJ, et al. Transient Hypothyroxinemia in Preterm Infants: The Role of Cord Sera Thyroid Hormone Levels Adjusted for Prenatal and Intrapartum Factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4599 - 606.
- [41] Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE, LaFranchi SH. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: Ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr.* 1986;109:959 - 64.
- [42] Fisher DA. Euthyroid low thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) states in prematures and sick neonates. *Pediatr Clin North Am.* 1990;37:1297 - 312.
- [43] Postellon DC, Bourgeois MJ, Varma S. Congenital Hypothyroidism. 2008 May 28, 2008 [cited; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/919758-print>
- [44] Congdon T, Nguyen LQ, Nogueira CR, Habiby RL, Medeiros-Neto G, Kopp P. A Novel Mutation (Q40P) in PAX8 Associated with Congenital Hypothyroidism and Thyroid Hypoplasia: Evidence for Phenotypic Variability in Mother and Child. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3962 – 7.
- [45] Bursell JDH, Warner JT. Interpretation of thyroid function in children. *Padiatrics and child heath.* 2007;17:361 - 6.
- [46] Deladoey J, Be' langer N, Vliet GV. Random Variability in Congenital Hypothyroidism from Thyroid Dysgenesis over 16 Years in Québec. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3158 – 61.
- [47] Brown RS, Demmer LA. The etiology of thyroid dysgenesis - still an enigma after all these years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4069 - 71.
- [48] Bang I, Ansoy AE, Smith A, Agostini M, Mitchell CS, Park SM, et al. A Novel Missense Mutation in Human TTF-2 (FKHL15) Gene Associated with Congenital Hypothyroidism But Not Athyreosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4183 - 7.
- [49] Dentice M, Cordeddu V, Rosica A, Ferrara AM, Santarpia L, Salvatore D, et al. Missense Mutation in the Transcription Factor NKX2-5: A Novel Molecular Event in the Pathogenesis of Thyroid Dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1428 – 33.
- [50] Gillam MP, Kopp P. Genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13:364 - 72.
- [51] Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nature genetics.* 1977;17:411 - 22.

- [52] Borck G, Seewi O, Jung A, Schonau E, Kubisch C. Genetic Causes of Goiter and Deafness: Pendred Syndrome in a Girl and Cooccurrence of Pendred Syndrome and Resistance to Thyroid Hormone in Her Sister. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2106 - 9.
- [53] Palos F, Garcia-Rendueles MER, Araujo-Vilar D, Obregon MJ, Calvo RM, Cameselle-Teijeiro J, et al. Pendred Syndrome in Two Galician Families: Insights into Clinical Phenotypes through Cellular, Genetic, and Molecular Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:267 - 77.
- [54] Moreno JC, Bikker H, Kempers MJE, Trotsenburg ASPv, Baas F, Vijlder JJMd, et al. Inactivating Mutations in the Gene for Thyroid Oxidase 2 (THOX2) and Congenital Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2002;347:95-102.
- [55] Sunthornthepvarakul T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S. Brief Report: Resistance to Thyrotropin Caused by Mutations in the Thyrotropin-Receptor gene. *The New England Journal of Medicine.* 1995;332:155 - 60.
- [56] Narumi S, Muroya K, Abe Y, Yasui M, Asakura Y, Adachi M, et al. TSHR Mutations as a Cause of Congenital Hypothyroidism in Japan: A Population-Based Genetic Epidemiology Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1317 - 23.
- [57] Beck-Peccoz P, Calebiro D, Persani L. Thyroid-stimulating Hormone Resistance. *European Endocrine Disease.* 2006;59 - 60.
- [58] DiVall SA, Wondisford FE. TRH Testing in Its Infancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:378 - 9.
- [59] van-Tijn DA, de-Vijlder JJM, Vulsma T. Role of Corticotropin-Releasing Hormone Testing in Assessment of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Infants with Congenital Central Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:410 - 9.
- [60] Wemeau JL, Pigeyre M, Proust-Lemoine E, d'Herbomez M, Gottrand F, Visser JJTJ, et al. Beneficial Effects of Propylthiouracil plus L-Thyroxine Treatment in a Patient with a Mutation in MCT8. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2084 - 8.
- [61] Jansen J, Friesema ECH, Kester MHA, Milici C, Reeser M, Gruters A, et al. Functional Analysis of Monocarboxylate Transporter 8 Mutations Identified in Patients with X-Linked Psychomotor Retardation and Elevated Serum Triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2378 - 81.
- [62] Mamanasiri S, Yesil S, Dumitrescu AM, Liao X-H, Demir T, Weiss RE, et al. Mosaicism of a Thyroid Hormone Receptor-beta Gene Mutation in Resistance to Thyroid Hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3471 - 7.
- [63] Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, Brockmann K, Refetoff S. A Novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet.* 2004;74:168 - 75.
- [64] Ordookhani A, Mirmiran P, Walfish PG, Azizi F. Transient Neonatal Hypothyroidism is Associated with Elevated Serum Anti-Thyroglobulin Antibody Levels in Newborns and Their Mothers. *J Pediatr.* 2007;150:315 - 7.
- [65] Smith V, Svoren BM, Wolfsdorf J. Hypothyroidism in a Breast-Fed preterm infant resulting from maternal topical iodine exposure. *J Pediatr.* 2006;149:566 - 7.
- [66] Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, Groot LJD, Glinioer D, et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:S1 - S47.

- [67] Latif R, Morshed SA, Zaidi M, Davies TF. The Thyroid-Stimulating Hormone Receptor: Impact of Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies on Multimerization, Cleavage, and Signaling. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2009;38:319 - 41.
- [68] Brown RS, Ballisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cowger ML, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotrophin receptor blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1147 - 51.
- [69] Filippi L, Pezzati M, Cecchi A, Poggi C. Dopamine infusion: A possible cause of undiagnosed congenital hypothyroidism in preterm infants. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7:249 - 51.
- [70] Filippi L, Pezzati M, Cecchi A, Poggi C. Dopamine infusion: A possible cause of undiagnosed congenital hypothyroidism in preterm infants. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7:249 - 51.
- [71] Mebis L, Debaveye Y, Visser TJ, Berghe Gvd. Changes Within the Thyroid Axis During the Course of Critical Illness. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2006;35:807 - 21.
- [72] Chabre O, Rodien P. Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence. *N Engl J Med*. 2007;357:202 - 3.
- [73] Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler Ultrasonography: Diagnosis of Ectopic Thyroid Gland in Patients with Congenital Hypothyroidism Caused by Thyroid Dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5145 - 9.
- [74] Gruters A, Finke R, Krude H, Meinhold H. Etiological grouping of permanent congenital hypothyroidism with thyroid gland in situ. *Horm Res*. 1994;41:3 - 9.
- [75] Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, Brain CE, Preece MA, Dattani MT. Is the Thyrotropin-Releasing Hormone Test Necessary in the Diagnosis of Central Hypothyroidism in Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5696 - 703.
- [76] Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, deMuinck-Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infant with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2000;136:292 - 7.
- [77] Rovet JF. In search of the optimal therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2004;144:698 - 700.
- [78] Kempers MJE, Veer LvdS, Sanden MWGN-vd, Kooistra L, Wiedijk BM, Faber I, et al. Intellectual and Motor Development of Young Adults with Congenital Hypothyroidism Diagnosed by Neonatal Screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:418 - 24.
- [79] Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli GG, Corbelli E, et al. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics*. 2003;111:1055 - 60.
- [80] Salerno M, Oliviero U, Lettierio T, Guardasole V, Mattiacci DM, Saldamarco L, et al. Long-Term Cardiovascular Effects of Levothyroxine Therapy in Young Adults with Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2486 - 91.
- [81] Vaidya B, Kendal-Taylor P, Pearce SHS. The Genetics of Autoimmune Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5385 - 97.

- [82] Karges B, Muche R, Knerr I, Ertelt W, Wiesel T, Hub R, et al. Levothyroxine in Euthyroid Autoimmune Thyroiditis and Type 1 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1647 – 52.
- [83] Nabhan ZM, Kreher NC, Eugster EA. Hashitoxicosis in Children: Clinical Features and Natural History. *J Pediatr.* 2005;146:533 - 6.
- [84] Hasan MA, Rawabdeh N, El-Majali AJ, Mohaisen M, Dhiait K. Delayed diagnosis of hypothyroidism in children result in avoidable severe complication: a report of five cases. *JRMS.* 2003;10:48 - 53.
- [85] Calkovsky V, Hajtman A. Thyroid diseases in children and adolescents. *Bratisl Lek Listy.* 2009;110:31 - 4
- [86] Chinnery PF, Turnbull DM. Mitochondrial medicine. *Q J Med.* 1997;90:657 – 67.
- [87] Huang S, Tu H, Harney J, Venihaki M, Butte A, Kozakewich H, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med.* 2000;343:185 - 9.
- [88] Ayna B, Tumen DS, Celenk S, Bolgul B. Dental Treatment Way of Congenital Hypothyroidism: Case Report. *International Dental and Medical Disorders.* 2008;1:34 - 6.
- [89] Sanda S, Newfield RS. A Child with Pericardial Effusion and Cardiac Tamponade Due to Previously Unrecognized Hypothyroidism. *Journal of The National Medical Association.* 2007;99:1411 - 3.
- [90] Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid.* 1998;8:15 - 21.
- [91] Cooper DS. Antithyroid drugs in management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;88:3474 – 81.
- [92] Weiss RE, Refetoff S. Treatment of resistance to thyroid hormone-primus non nocere. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:401 - 4.